

NECA - 기본연구

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

2011. 12. 31.

연구 경과

연구시작일

2011년 3월 2일

연구종료일

2011년 12월 31일

연구성과검토위원회 검토일

2012년 1월 20일

보고서 최종 수정일

2012년 3월 21일

주의

1. 이 보고서는 한국보건 의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 한국보건 의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 합니다.

연구진

연구책임자	참여연구원
한서경 서울대학교 의학과, 부교수	신채민 한국보건의료연구원, 의료기술분석실 부연구위원
	장보형 한국보건의료연구원, 보건서비스분석실 책임연구원
	김민정 한국보건의료연구원, 의료기술분석실 책임연구원
	박지은 한국보건의료연구원, 보건서비스분석실 연구사
	손희정 한국보건의료연구원, 의료기술분석실 연구사

목차

Executive Summary	i
요약문	viii
1. 서론	1
1.1 연구배경	2
1.2 연구필요성	4
1.3 연구목적	5
2. 선행연구	6
2.1 출판비돌림 존재확인	7
2.2 출판비돌림 탐색현황	10
2.3 출판비돌림 탐색 및 보정방법	11
3. 연구방법	13
3.1 방법론 검토	14
3.2 현황조사	14
3.3 출판비돌림 보정	17
4. 연구결과	23
4.1 방법론 검토	24
4.2 현황조사	56
4.3 출판비돌림 보정	63
5. 고찰 및 결론	91
6. 참고문헌	94
7. 부록	99

표 차례

표 1. 보고비돌림의 종류와 정의 (Sterne et al., 2011(a))	2
표 2. 소규모 연구영향을 유발하는 원인 (Sterne et al., 2011(a))	4
표 3. 이분형 자료에 대한 funnel plot에서 선택가능한 축들 및 장점과 단점 (Hannah et al., 2005)	26
표 4. 기타 통계 모형들 (Sterne et al, 2011)	33
표 5. 자료분석표 (양식)	88
표 6. 자료분석표 (17개 메타분석)	88
표 7. 결과요약표	90

그림 차례

그림 1. 초록으로 발표된 연구결과의 9년 간의 누적출판율	7
그림 2. 출판비돌림의 존재 (Turner et al., 2008)	9
그림 3. 동일한 연구들에 대해 축을 달리함으로써 생성되는 다양한 funnel plots (Hannah et al., 2005)	25
그림 4. funnel plots (Raudenbush et al., 1984)	27
그림 5. Contour-enhanced funnel plot (Sterne et al, 2011(a))	29
그림 6. Contour-enhanced funnel plot과 단변량 메타 회귀 모형을 통해 소규모 연구 영향 및 출판비돌림을 분석한 예 (Nüesch et al., 2010)	30
그림 7. 비돌림 크기 및 포함되는 연구 수에 따른 Begg 검정과 Egger 검정의 검정력 (Sterne et al., 2000)	32
그림 8. 메타분석을 활용한 소규모 연구 영향 평가의 예	36
그림 9. 골관절염 연구의 메타분석에서 소규모 연구 영향의 추정치 (Nüesch et al., 2010)	36
그림 10. 변량효과 모형을 통해 추정한 치료효과 크기 (Nüesch et al., 2010)	37
그림 11. 연구 대상수(연속형의 형태로서)에 따른 메타 회귀분석의 예 (Sarris et al., 2011)	38
그림 12. 고정효과 모형과 변량효과 모형의 결과 비교	39
그림 13. 절삭과 채움 방법의 예	40
그림 14. 가상의 비대칭적인 자료를 이용한 funnel plot에서 회귀선 및	42
그림 15. FDA 데이터에서 연구 분포와 요약추정치	46
그림 16. FDA 데이터 요약추정치와 출판된 문헌의	47
그림 17. 절삭과 채움 방법에 의해 추가된 연구를 포함한 요약추정치 추가	48
그림 18. Egger-variance 모형에 의해 보정된 요약추정치 추가	49
그림 19. FDA에 제출된 자료를 바탕으로 수행한 약물별 메타분석결과(고정효과 모형 적용) (Moreno et al., 2011)	50
그림 20. 개별 항우울제에 대하여 출판된 자료만을 대상으로 하여 독립회귀 보정 시의 funnel plots (Moreno et al, 2011)	51
그림 21. 개별 항우울제에 대하여 FDA에 제출된 자료 모두를 대상으로 하여 독립회귀 보정 시의 funnel plots (Moreno et al, 2011)	52
그림 22. 개별 항우울제에 대하여 출판된 자료만을 대상으로 하여 계층적 회귀 보정 시의 funnel plots (Moreno et al, 2011)	54
그림 23. 개별 항우울제에 대하여 FDA에 제출된 모든 자료를 대상으로 하여 계층적 회귀 보정 시의 funnel plots (Moreno et al, 2011)	55

그림 24. 현황조사 대상연구 선정	57
그림 25. 이질성 탐색여부	58
그림 26. 이질성 탐색방법별 사용빈도	59
그림 27. 이질성 탐색방법별 사용빈도	59
그림 28. 출판비돌림 탐색여부	60
그림 29. 출판비돌림 용어사용 현황	60
그림 30. 출판비돌림 탐색방법별 사용빈도	61
그림 31. 출판비돌림 탐색방법별 사용빈도	62
그림 32. 메타분석 선정흐름도	63
그림 33. Contour-enhanced plot	66
그림 34. Egger 검정 그래프	67
그림 35. Egger 검정 결과	67
그림 36. Begg 순위상관검정 (예시: Hauser et al., 2001, fatigue)	68
그림 37. Egger-variance 회귀모형을 통한 보정결과	69
그림 38. Egger-variance 회귀곡선 (예시: Hauser et al., 2001, fatigue)	70

Executive Summary

1. Backgrounds and Objectives

A systematic review is a research method which summarizes the results of all relevant studies through systematic and scientific processes in order to answer a specific research question. For this reason, a systematic review is one of the most frequently used methods in assessing the effectiveness and safety of interventions as a part of Health Technology Assessment [HTA]. However, systematic reviews are subjected to reporting bias because the methods are fundamentally based on the studies which are already existed. Among various kinds of reporting bias, publication bias leads to overestimation of effect size in systematic reviews with meta-analyses, which could affect the credibility of study results. Therefore, it is important to investigate and adjust publication bias when meta-analyses are conducted in systematic reviews.

The purposes of this study are followed:

- A. Introducing various methods of detecting small study effect & publication bias, and methods of adjusting publication bias through reviewing major text books and updated relevant studies
- B. Investigating the current status of meta-analysis studies exploring small study effect & publication bias from major journals
- C. Exploring small study effect & publication bias to compare the results reported by authors and the adjusted results by the current study and to investigate how the effect estimates in meta-analyses could change between the results

2. Methods

1) Methodology

In order to review methods of exploring small study effect & publication bias and of adjusting publication bias, major text books, updated relevant studies, and additional relevant studies from their bibliographies were selected by themes. The selected books and studies were thoroughly reviewed and organized into a) the method using graphs, b) statistical models, c) sensitivity analyses through seminar sessions.

2) Current status

The Journal of American Medical Association [JAMA], The Lancet, British Medical Journal [BMJ], The New England Journal of Medicine [NEJM] were selected as major journals to be inspected of the current status of exploring publication bias. Among systematic reviews with meta-analyses published in these journals in 2001-2010, those which had meta-analyses of primary outcomes including ten or more randomized controlled trials were selected as adequate to exploring and adjusting publication bias. The studies were selected following predetermined inclusion/exclusion criteria.

As for the selected systematic reviews, following information was extracted: general information (i.e. author, year), whether the presence of small study effect & publication bias was explored, the terms indication small study effect & publication bias, and the methods used for exploring small study effect & publication bias.

The selection of studies and extracting data were conducted by four paired investigators exclusively. Discrepancy were resolved by consensus.

3) Adjusting publication bias

The studies selected for exploration of current status were screened whether they had study level data of meta-analyses. Ones without study level data were excluded because exploring and adjusting publication bias required them. The remains were organized by the unit of meta-analysis, and the meta-analyses of continuous data without significant between study heterogeneity were regarded optimal to explore and adjust publication bias, and therefore selected.

On the purpose of comparing the results of exploration and adjustment with those reported by authors, following information was extracted: general information (i.e. author, year), whether small study effect & publication bias were explored by authors, the methods author used, the result and conclusion on the possibility of publication bias, effect estimation, confidence interval of effect estimation. In addition, study level effect estimation and standard error of effect estimation were extracted to be used in investigation and adjusting publication bias.

Contour-enhanced funnel plot, Egger's test, Begg's test were applied to explore small study effect & publication bias, and for the adjustment, Egger's variance regression model was adopted. The observation was focused on whether the effect estimation changed after adjustment, the direction it changed (i.e. whether the effectiveness of intervention increased or decreased), the effect of the change of the study conclusion.

3. Results

1) Methodology

(1) Investigation of small study effect & publication bias

For the methods using graphs, there were funnel plots to visually

inspect the relation between the precision of included studies and their size of effects, and contour-enhanced funnel plots which provided additional information on the statistical significance of included studies.

Begg's test and Egger's tests were frequently used as statistical models to explore small study effect & publication bias. Begg's test was a non-parameter method to test rank correlation between effect estimation and variance. Egger's test, a kind of meta-regression analysis, tested the linear relation between effect estimation and standard error. Other models were proposed at Harbord 2006, Peters 2006, and Rücker 2008.

(2) Adjustment of publication bias

Trill-and-fill and fail-safe N were available to adjust publication bias. They were under an assumption that the observed small study effect was caused solely by publication bias, and, as a kind of sensitivity analysis, provided the result when publication bias was not existing anymore. Trill-and fill eliminated small studies causing asymmetry on the funnel plot to observe changed effect estimation after elimination. Fail-safe N explored the number of further needed null studies in order to remove statistical significance of effect estimation.

The models of small study effect were proposed to be used for adjusting publication bias. The model of Egger's test was adequate for continuous data, and for dichotomous data, any models of Harbord's test, Peters' test, Rücker's test were recommended. The adjustment was under the assumption of the effect without small study effect was true effect, and the effect was estimated by regression.

(3) Current status

A hundred and seventy two studies were identified for investigation current status of major journals exploring small study effect & publication bias. Among 170 studies, only 82 (48.2%) were exploring publication bias, indicating the publication bias were not being explored

as mandatory. The terms of small study effect & publication bias were observed total 92 studies because 10 additional studies which did not explore publication bias but mentioned the term were available. Out of 93 studies, 82 (89.1%) studies used 'publication bias' alone as the most frequently used. There were only one study for 'small study effect' and two studies for both terms.

Among 82 studies which explored small study effect & publication bias, one was excluded for not reporting any method. Out of 81 of which methods to explore publication bias were observable, funnel plot alone were used in the most studies, 31 (38.3%), and the second most frequently used was the combination of funnel plot and Egger's test (10 studies, 12.3%). Nine (11.1%) studies reported the combination of funnel plot, Egger's test, and Begg's test, and another nine reported funnel plot plus others(e.g., trill and fill, fail-safe N).

Some studies only used statistical models: Egger's test alone in seven studies (8.6%), Egger's test plus Begg's test in six studies (7.4%), Begg's test alone in three studies (3.7%).

(4) Adjusting publication bias

Among the 170 studies selected for investigating current status, twenty six were excluded because study level data of meta-analyses were not available. The remaining 146 studies were found to include 345 meta-analyses, and among them meta-analyses with continuous data without between study heterogeneity were select for exploring and adjusting publication bias, which left seventeen meta-analyses.

All authors of seventeen meta-analyses did not explore small study effect & publication bias or reported low possibility of them. However, the results of exploration showed nine out of seventeen presented possibility of small study effect. One of them were found not resulted from publication bias, however, in the other eight, it was possible the source of small study effect were publication bias.

All of eight meta-analyses were aim to examine the effectiveness of

interventions and the results showed significant effectiveness. However, in five of the eight, after adjusting publication bias, the confidence intervals of effect estimations were changed to include 0, therefore, the results became no longer significant. In other words, the studies which included those five meta-analyses came to be incapable of conclude the significant effectiveness of the interventions.

4. Discussion and conclusion

In this study, the methods for exploring and adjusting publication bias, which is one of the major issues in systematic review with meta-analyses, were reviewed with wide range. Furthermore, the current status of exploring publication bias were investigated in the publications of major journals for recent ten years, as well as the effect of publication on study results and conclusions by adjusting publication bias in meta-analyses.

Studies in which meta-analyses were performed for primary outcomes with ten or more randomized controlled trials were selected, but the result of investigating current status presents only about half of them conducted exploration. Moreover, funnel plot asymmetry have been found as the most frequently used to examine the possibility of publication bias, however, few of the studies have pay attention whether publication bias is really the source of asymmetry. Additionally, the sole use of funnel plots has been used more frequently than comprehensive investigation, while it is necessary to consider various methods of exploring publication bias and select the most proper ones in accordance with the context of meta-analyses to which methods are applied.

In sixteen of seventeen meta-analyses selected for exploring and adjusting publication bias, authors have reported no evidence of

publication bias or have not explored it at all. However, the investigation of this study has found eight of seventeen analyses presented possibility of publication bias, and the study conclusions of five (29.4%) studies changed due to the probable publication bias.

The study findings suggest, it is useful to explore small study effect & publication bias when conducting systematic reviews with meta-analyses. Therefore, it is proposed to evaluate publication bias and adjust it using adequate methods in order to improve validity of study results.

요약문

1. 연구배경 및 목적

체계적 문헌고찰(systematic review)은 특정 연구질문에 대해 현존하는 이용 가능한 모든 연구결과를 체계적이고 과학적인 방법으로 고려하는 연구방법으로, 의료기술평가(health technology assessment, HTA)에서 치료의 효과 및 안전성을 평가 시 활용되는 핵심적인 연구방법 중 하나이다. 그러나 체계적 문헌고찰은 기본적으로 기존에 보고된 연구결과를 요약하는 것이기 때문에 보고비돌림(reporting bias)에 취약할 수 있다. 그리고 이 중 출판비돌림은 체계적 문헌고찰에서 메타분석 수행 시 효과를 과대 추정하도록 하여 연구결과의 신뢰도를 떨어뜨릴 수 있으므로 메타분석에서 출판비돌림을 탐색하고 보정하는 것은 중요하다.

이에 따라 본 연구는 다음과 같은 목적을 가지고 수행되었다.

- 가) 주요 교과서와 최신 연구를 검토하여 소규모 연구영향과 출판비돌림을 탐색하고 보정하는 다양한 방법을 제시한다.
- 나) 주요 저널에 실린 메타분석 연구에 대하여 소규모 연구영향 및 출판비돌림을 어떻게 탐색하고 있는지 현황을 조사한다.
- 다) 위 선정된 메타분석 연구를 대상으로 출판비돌림을 탐색하여 저자의 탐색결과와 비교하고, 출판비돌림을 보정 후 연구결과가 달라지는지 관찰한다.

2. 연구방법

1) 방법론 검토

소규모 연구영향 및 출판비돌림 탐색방법과 출판비돌림 보정방법을 검토하기 위하여, 관련 주요교과서 및 최신연구와 이들의 참고문헌으로부터 나온 관련 연구들을 주제별로 선별하였다. 선별된 교과서와 연구의 탐색방법과 보정방법은 연

구진 내 세미나를 통하여 그래프를 이용한 방법, 통계적 모형, 민감도분석의 측면으로 정리되었다.

2) 현황조사

주요 저널에 실린 메타분석 연구에서의 출판비돌림 탐색 현황을 조사하기 위하여 The Journal of American Medical Association [JAMA], The Lancet, British Medical Journal [BMJ], The New England Journal of Medicine [NEJM] 4개 저널을 선정하였다. 이 4개 저널에 2001-2010년에 출판된 체계적 문헌고찰에서의 메타분석 연구 중 주요 결과변수의 메타분석에 포함된 무작위배정 비교임상시험연구가 10개 이상인 것을 소규모연구영향 및 출판비돌림 탐색과 출판비돌림 보정에 적합한 연구로 판단하고, 사전에 설정된 포함·배제기준에 따라 해당연구를 선정하였다.

선정된 연구에 대해서 연구의 일반적 정보와 소규모 연구영향 및 출판비돌림 탐색여부, 소규모 연구영향 및 출판비돌림을 지칭하기 위하여 사용하고 있는 용어, 소규모 연구영향 및 출판비돌림 탐색방법이 추출되었다.

연구선정과 자료추출 과정은 4인의 연구자가 짝을 이루어 독립적으로 수행한 후 불일치에 대해서는 합의를 이루었다.

3) 출판비돌림 보정

현황조사 대상으로 선정된 연구들 중 메타분석에 포함된 개별연구 단위의 요약자료가 제시되어 있지 않아 출판비돌림 탐색과 보정이 불가능한 연구를 제외하고, 나머지 연구를 메타분석 단위로 정리하였다. 그리고 연속형 자료이면서 연구 간 이질성이 없는 메타분석이 출판비돌림 탐색과 보정에 가장 적합하기 때문에 이들을 선정하였다.

선정된 메타분석에 대하여 메타분석의 일반적 정보와 함께 저자의 출판비돌림 탐색여부, 탐색방법, 탐색결과, 효과추정치, 효과추정치의 신뢰구간을 추출하여 연구자의 출판비돌림 탐색 및 보정 결과와 비교하고자 하였다. 그리고 메타분석에 포함된 연구들 각각의 효과추정치와 표준오차를 추출하여 출판비돌림 탐색과 보정에 활용하였다.

소규모 연구영향 및 출판비돌림 탐색방법으로 contour-enhanced funnel plot, Egger 검정, Begg 순위상관검정을 사용하였고, 출판비돌림 보정을 위해서는 Egger-variance 회귀모형을 사용하였다. 그리고 보정 결과에 대해서, 출

판비돌림 보정 후 전후 효과추정치가 바뀌었는지, 바뀐 방향성은 어떠한 것인지 (i.e. 치료의 효과가 증가 혹은 감소), 효과추정치 변화가 연구결론에 어떠한 영향을 미치는지 관찰하였다.

3. 연구결과

1) 방법론 검토

(1) 소규모 연구영향 및 출판비돌림 탐색방법

소규모 연구영향 및 출판비돌림 탐색에서 그래프를 이용한 방법으로는 연구의 정확성과 추정된 효과크기의 관련성을 시각적으로 조사하는 funnel plot과, 여기에 통계적 유의성의 정보가 추가되어 관찰된 소규모 연구영향의 원인이 출판비돌림인지 탐색하도록 하는 contour-enhanced funnel plot이 있었다.

통계적 모형으로는 Begg 순위상관검정과 Egger 검정이 활용 가능하였다. Begg 검정은 순위상관을 기반으로 한 비모수 검정방법으로서 효과추정치와 분산 사이의 순위상관을 검정하며, Egger 검정은 메타 회귀분석의 일종으로 효과추정치와 표준오차의 역수 간의 선형관계를 검정함으로써 메타분석 내 소규모 연구영향의 존재여부를 판단할 수 있도록 한다. 그 외 통계적 모형으로는 Harbord et al. (2006), Peters et al. (2006), Rücker et al. (2008) 등에서 제안된 모형이 있었다.

소규모 연구영향 탐색을 위한 민감도 분석으로는 메타분석 수행 시 고정효과 모형으로 추정한 효과크기와 변량효과 모형으로 추정한 효과크기를 비교할 수 있다.

(2) 출판비돌림 보정방법

출판비돌림 보정방법으로는 절삭과 채움 방법과 fail-safe N을 활용할 수 있는데, 두 방법은 소규모 연구영향이 관찰되었을 때 출판비돌림의 존재를 미리 가정하고 출판비돌림이 제거된 전후를 비교하는 일종의 민감도 분석이다. Trill and fill은 funnel plot에서 비대칭성의 원인이 되는 소규모 연구를 제거한 후 전후 효과추정치를 관찰하게 되며, fail-safe N은 효과추정치의 유의성을 제거하기 위하여 필요한 연구 수를 탐색한다.

소규모 연구영향 모형을 이용하여 출판비돌림을 보정할 수 있는데, 연속형 자료의 메타분석에서는 Egger-variance 회귀모형이, 이분형 자료에서는 Egger-variance 회귀모형과 Peters 회귀모형이 활용 가능하다. 보정 방법은 모형에서 소규모 연구영향이 0일 때 효과값을 참값(true effect)라고 가정하고, 회귀분석을 통하여 이를 추정한다.

2) 현황조사

주요 저널에서의 출판비돌림 탐색현황을 조사하기 위하여 총 170개의 연구가 최종 선정되었는데, 이 중 출판비돌림을 82개(48.2%)에서만 탐색하여, 출판비돌림 탐색이 시행되지 않은 경우가 많았다.

출판비돌림 탐색 시 사용한 용어의 현황을 보고자 할 때, 출판비돌림을 탐색하지는 않았지만 용어에 대하여 언급을 한 10개 연구를 포함한 92개 연구를 대상으로 관찰하였으며, 이 중 publication bias를 단독용어로 사용한 연구가 82개(89.1%)로 대다수를 차지하였다. Small study effect를 단독으로 사용한 연구는 1개 있었고, 두 용어를 동시에 언급한 연구는 2개였다.

출판비돌림을 탐색한 82개 연구 중 탐색방법이 제시되지 않은 1개를 제외한 81개를 대상으로 탐색방법을 관찰하였을 때, funnel plot을 단독으로 사용한 경우가 연구가 31개(38.3%)로 가장 많았으며, 그 다음으로는 10개(12.3%)의 연구에서 funnel plot과 Egger 검정을 같이 사용하였다. 그리고 funnel plot, Egger 검정, Begg 순위상관검정 세 가지를 병행한 연구와 funnel plot과 기타 방법(예: 절삭과 채움 방법, file-drawer 검정)들을 병행한 연구가 각각 9개(11.1%)였다.

통계적 검증만 한 연구로는 Egger 검정만 수행한 연구가 7개(8.6%), Egger 검정과 Begg 순위상관검정을 같이 수행한 연구가 6개(7.4%)였다. Begg 순위상관검정만 수행한 연구는 3개(3.7%)였다.

3) 출판비돌림 보정

현황조사 대상으로 선정된 170개 연구 중 포함된 개별연구 단위의 요약자료가 없는 24개를 제외하고 남은 146개에 대하여 345개의 메타분석을 파악하였다. 그리고 이 중 연속형 자료이면서 연구 간 이질성이 없는 17개의 메타분석이 출판비돌림 탐색 및 보정 대상으로 선정되었다.

총 17개의 메타분석 중, 4개의 메타분석에 대해서는 저자가 출판비돌림 탐색을

시도하지 않았고, 출판비돌림을 탐색한 13개 중에서는 1개에서만 소규모 연구영향의 가능성이 있다고 제한점으로 언급되었으며 나머지 12개는 소규모 연구영향 및 출판비돌림 가능성이 낮다고 보고되었다. 그러나 본 연구에서 출판비돌림을 탐색한 결과, 17개 중 9개에서 소규모 연구영향이 관찰되었으며, 이 중 하나는 원인이 출판비돌림일 가능성이 낮았으나 나머지 8개의 메타분석에서는 출판비돌림의 가능성이 관찰되었다.

그리고 이 8개는 실험 치료의 유의한 효과를 보고자 하는 연구에 포함된 메타분석으로 메타분석 결과가 치료의 유의한 효과를 보이고 있었는데, 출판비돌림 보정 후 모두 효과추정치가 효과가 감소하는 방향으로 이동하였으며, 이 중 5개의 메타분석에서는 신뢰구간에 0을 포함하게 되어 더 이상 유의한 효과를 결론지을 수 없게 되었다.

따라서 총 17개의 메타분석 중 5개(29.4%)의 메타분석이 출판비돌림에 의하여 치료의 효과가 과장되었을 가능성이 있었고, 17개 메타분석이 포함된 총 11개 연구 중 결과의 유의성이 바뀐 5개의 메타분석을 포함하고 있는 5개(45.5%)의 연구에서는 이에 따라 연구결론이 바뀔 가능성이 있음이 확인되었다.

4. 고찰 및 결론

본 연구에서는 체계적 문헌고찰에서 메타분석을 시행할 때 주요 쟁점이 되는 출판비돌림의 탐색과 보정을 위한 방법론을 폭넓게 고찰하고, 주요 저널에서 최근 10년간의 출판비돌림 탐색현황과 출판비돌림의 연구결과 및 결론에의 영향력을 관찰하였다.

탐색현황을 관찰한 결과, 10개 이상의 무작위배정 비교임상시험연구를 포함한 주요 결과변수에 대한 메타분석을 수행한 체계적 문헌고찰 중 약 50%에서만 출판비돌림 탐색을 하였다. 또한, 탐색방법에 있어서 funnel plot에서의 비대칭성 관찰여부로 출판비돌림을 판단한 경우가 많았는데 비대칭성의 원인이 출판비돌림이 맞는지 주의를 기울인 연구는 적었다. 그리고 출판비돌림 탐색은 단일의 명확한 방법 없기 때문에 여러 대안을 고려하여 탐색하고자 하는 메타분석의 맥락에 맞는 방법을 선정해야 하는데, funnel plot을 단독으로 사용된 연구가 다각적으로 탐색한 연구보다 많았다.

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

출판비돌림 탐색 및 보정 대상으로 선정된 17개의 메타분석 중 16개에서 저자들은 출판비돌림을 탐색하지 않았거나 탐색을 한 결과 비돌림 가능성이 낮다고 보고하였다. 그러나 본 연구의 탐색결과, 17개 중 8개의 메타분석에서 출판비돌림이 관찰되었으며, 이 중 29.4%에 해당하는 5개에서는 보정 전에는 치료법의 유의한 효과를 보고하고 있었는데 보정 후에는 효과추정치와 신뢰구간의 변화로 더 이상 치료법의 유의한 효과를 결론지을 수 없게 되었다.

적절한 방법으로 소규모 연구영향과 출판비돌림을 탐색하는 것은 메타분석에서 연구결과의 신뢰도를 확보하기 위해 필요하다. 향후 체계적 문헌고찰에서 메타분석을 수행하는데 있어서 본 연구에서 정리 및 제시한 출판비돌림 탐색방법 및 적용결과를 활용함으로써 보다 타당한 근거 생성에 기여할 수 있을 것이다.

1. 서론

1.1. 연구배경

1.1.1. 체계적 문헌고찰(systematic reviews)

체계적 문헌고찰(systematic reviews)은 특정 연구질문에 대해 현존하는 이용 가능한 모든 연구결과를 체계적이고 과학적인 방법으로 종합, 분석하는 연구방법으로, 근거의 질 피라미드에서 가장 상위단계에 있으며 의료기술평가(health technology assessment, HTA)에서 해당 치료법의 효과 및 안전성을 평가 시 활용되는 핵심적인 연구방법 중 하나이다.

그러나 체계적 문헌고찰은 기본적으로 기존에 보고된 연구결과를 요약하는 것이기 때문에 보고비돌림(reporting bias)에 취약할 수 있다.

표 1. 보고비돌림의 종류와 정의 (Sterne et al., 2011(a))

보고비돌림 종류	정의
출판비돌림 Publication bias	연구결과의 특성과 방향성에 따라 출판이 되거나 되지 않는 현상
지연된시간 비돌림 Time lag bias	연구결과의 특성과 방향성에 따라 출판이 신속하게 되거나 지연되는 현상
다중(중복)출판 비돌림 Multiple(duplicate) publication bias	연구결과의 특성과 방향성에 따라 다수의 결과물 또는 하나의 결과물이 출판되는 현상
위치비돌림 Location bias	연구결과의 특성과 방향성에 따라 출판물에 대한 접근이 용이한 정도와 표준 데이터베이스에 색인되는 수준이 달라지는 현상
인용비돌림 Citation bias	연구결과의 특성과 방향성에 따라 인용되거나 인용되지 않는 현상
언어비돌림 Language bias	연구결과의 특성과 방향성에 따라 특정언어로 출판되는 현상
결과보고 비돌림 Outcome reporting bias	연구결과의 특성과 방향성에 따라 결과가 선별적으로 보고되는 현상

Adapted Table. Copyright © 2011 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd

1.1.2. 출판비돌림과 소규모 연구영향

1.1.2.1. 출판비돌림(publication bias)

출판비돌림은 보고비돌림 중의 하나로, 출판비돌림은 연구결과의 방향성과 통계적 유의성에 따라서 연구의 출판 상태가 달라짐으로 해서 발생한다. 일반적으로 실험적 치료의 효과가 방향성이 있고 통계적으로 유의하면 더 잘 출판되거나 더 빠른 시일 내에 출판되며 결과적으로 체계적 문헌고찰에 포함될 가능성이 높다. 이 때문에 출판비돌림이 있는 체계적 문헌고찰 연구에서는 효과가 과대 추정될 수 있다.

1.1.2.2. 소규모 연구영향(small study effect)

소규모 연구영향은 표본크기가 작은 연구들의 결과와 표본크기가 큰 연구들의 결과가 다르게 나타나는 현상을 말한다. 일반적으로 소규모 연구에서 연구정밀도가 낮아서 효과를 과대 추정하는 경향이 있는데, 실제 효과의 크기보다 과대 추정된 소규모 연구들이 메타분석에 분석에 포함되게 되면, 이러한 소규모 연구들에 의해 메타분석의 효과크기가 커지게 된다.

소규모 연구영향을 일으키는 원인으로는 출판비돌림을 포함하여 여러 가지가 있으며, 그 중 대표적인 것들은 <표 2>와 같다.

표 2. 소규모 연구영향을 유발하는 원인 (Sterne et al., 2011(a))

비대칭의 원인들	예 시
선택비뚤림	- 출판 비뚤림 - 지연된시간 비뚤림 - 위치비뚤림 - 언어비뚤림 - 인용비뚤림 - 다중출판 비뚤림 - 선택적 결과보고 비뚤림
낮은 수준의 연구의 질	- 작은 표본크기의 연구들에서 효과크기를 과장시키도록 하는 낮은 수준의 방법론으로 수행된 연구 - 방법론적으로 부적절한 연구 설계 - 부적절한 분석
이질성	연구의 표본크기에 따라 효과크기가 다른 경우 (예: 치료법의 강도의 차이, 연구대상자의 기저 위험의 차이 등)
인위적인 요인	표본분산으로 인하여 치료의 효과와 표준오차 간에 관련성이 생길 수 있음
우연	

Adapted Table. Copyright © 2011 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd

1.2. 연구필요성

체계적 문헌고찰에서 메타분석 수행 시 출판비뚤림은 효과를 과대 추정하도록 하여 연구결과의 신뢰도를 떨어뜨릴 수 있다. 이에 따라 출판비뚤림 가능성을 탐색하고 가능성이 관찰되었을 시 적절하게 효과추정치를 보정하는 것이 필요하다. 그러나 현재까지는 몇 가지 이유로 원할하게 되고 있지 못하며 기존의 출판비뚤림 관련 연구에서도 충분히 답을 주고 있지 못하다.

첫째, 소규모 연구영향과 출판비뚤림의 개념이 혼재되어 있어서 소규모 연구영향의 탐색결과를 출판비뚤림으로 해석하여 실제 출판비뚤림의 가능성에 대해서 잘 못 판단하는 경우가 있다.

둘째, 출판비뚤림을 직접적으로 탐색할 수 있는 명확한 단일의 방법이 있는 것이 아니기 때문에 다양한 방법으로 포괄적으로 탐색하고 결과를 다소 경험적

으로 판단할 수밖에 없다.

셋째, 적절한 탐색과정에 의하여 출판비돌림이 관찰 된 후에도 보정방법이 제한적이기 때문에 이를 연구결과에 반영하는 것이 쉽지 않다.

따라서 체계적 문헌고찰에서 메타분석 수행 시 출판비돌림을 탐색 및 보정할 수 있는 방법을 제시하는 한편, 기 출판된 연구에서 출판비돌림의 탐색 현황과 영향력을 탐색하는 것은 앞으로 좀 더 타당성 있는 체계적 문헌고찰 연구를 위해 필요하다.

1.3. 연구목적

본 연구의 목적은 다음과 같다.

- 가) 주요 교과서와 최신 연구를 검토하여 소규모 연구영향과 출판비돌림을 탐색하고 보정하는 다양한 방법을 제시한다.
- 나) 주요 저널에 실린 메타분석 연구에 대하여 소규모 연구영향 및 출판비돌림을 어떻게 탐색하고 있는지 현황을 조사한다.
- 다) 위 선정된 메타분석 연구를 대상으로 출판비돌림을 탐색하여 저자의 탐색결과와 비교하고, 출판비돌림을 보정 후 연구결과가 달라지는지 관찰한다.

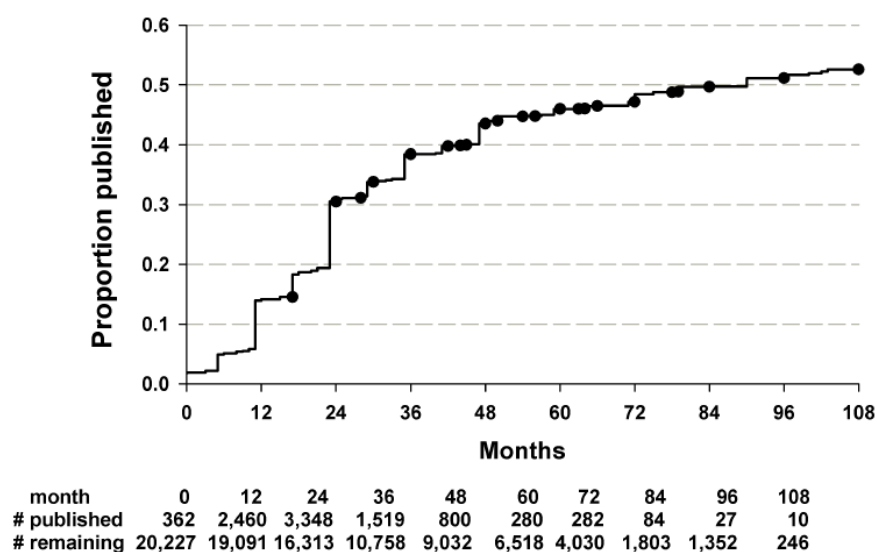
2. 선행연구

2.1. 출판비돌림 존재확인

출판비돌림이 존재하는지 확인하기 위하여 Scherer et al. (2007) 연구에서는 초록으로 발표된 연구결과들이 논문으로 출판되는 비율에 대한 체계적 문헌고찰을 시행하였으며, 출판까지 걸리는 시간과 출판에 영향을 미치는 요소들도 추가적으로 고려되었다.

데이터베이스 검색을 통하여 총 79개의 관련연구가 선정되었고 29,729개의 초록이 포함되었는데, 이 중 12,987개의 초록에 해당하는 44.5%(weighted mean rate, 95% CI: 43.9 45.1)만이 완전한 논문형태로 출판되었다.

출판까지 걸린 시간을 보고한 45개의 연구 자료를 바탕으로 생존분석을 이용하여 9년간의 누적 출판율을 구하였는데 52.6%에 불과하였으며, 처음 3년 동안의 출판율이 가장 높고 그 이후로 점점 감소하는 양상을 보였다<그림 1>.



N = 20,227 abstracts

Circles show points where data censored because reports stopped follow-up.

그림 1. 초록으로 발표된 연구결과의 9년 간의 누적출판율
(Scherer et al., 2007)

출판에 영향을 미치는 요소들로는 연구결과의 방향성과 유의성, 연구크기, 구두 발표인지 포스터 발표인지, 구두 발표로서 연구결과가 받아들여졌는지, 임상 시험인지 기초과학 관련 연구인지, 연구설계, 연구의 질, 다기관 연구인지 단일

기관 연구인지, 영어로 출판되었는지, 연구가 시행된 나라, 연구비 출처가 고려되었다.

연구결과의 유의성과 무관하게 실험적 치료법이 비교 치료법에 비해 더 좋은 결과를 내고 있는 경우 그렇지 않은 경우보다 더 출판이 잘 되었으며 ($RR=1.17$, 95% CI: 1.02 1.35), 연구방향과 상관없이 통계적으로 유의한 연구에서 유의하지 않은 연구보다 더 출판이 잘 되었다($RR=1.30$, CI: 1.14 1.47). 그리고 연구크기가 전체 포함된 연구들의 중간(median) 이상인 경우에 더 출판이 잘 되었다($RR=1.12$, CI: 0.98 1.29).

무작위배정 비교임상시험 연구와 기타 연구설계를 비교했을 때에는 무작위배정 비교임상시험이 더 출판이 잘 되었고($RR=1.24$, CI: 1.14 1.36), 연구의 질이 높은 연구가 낮은 연구보다 더 출판이 잘 되었다($RR=1.24$, CI: 0.97 1.58).

구두 발표인지 포스터 발표인지, 구두 발표로서 받아드려졌는지, 임상시험인지 기초과학인지 여부는 출판여부와 크게 관련성이 없거나 관련성이 있었다가 초록인 연구를 제외하자 관련성이 없어졌다. 다기관 연구인지 여부, 영어로 출판되었는지, 연구가 시행된 나라 또한 관련성이 없었고 연구비 출처는 결론내리지 못하였다.

출판비율의 존재여부를 좀 더 실증적으로 확인하기 위하여 Food and Drug Administration(FDA)에 허가를 위해 제출된 항우울제 임상시험 연구들을 황금 기준으로 두고, 이들 중 실제 논문으로 출판된 비율과 출판이 된 연구와 그렇지 않은 연구의 특성이 어떻게 다른지를 관찰한 연구가 있었다(Turner et al., 2008).

출판된 논문을 데이터베이스 검색을 통하여 확보하고 제출 자료에 대입해 본 결과, 총 74개의 등록된 연구 중에 51(69%)개가 출판이 되었고 23개가 출판이 되지 않았다. 출판상태와 연구결과의 관련성을 살펴보았을 때, FDA에 의하여 실험적 치료가 위약에 비해 유의한 효과가 있다고 판단된 연구가(positive) 38개 중 단 1개를 제외한 37개(97%)가 모두 출판된데 비해, 위약에 대하여 유의한 효과를 보이지 못하여 효과를 결정짓지 못한다고 판단된 연구(questionable)는 50%만이 출판되었고, 실험적 치료가 위약에 대하여 유의한 효과를 보이지 못하였는데 다른 항우울제(active comparator)가 유의한 효과를 보인 연구(negative)는 33%만이 출판되었다<그림 2>.

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

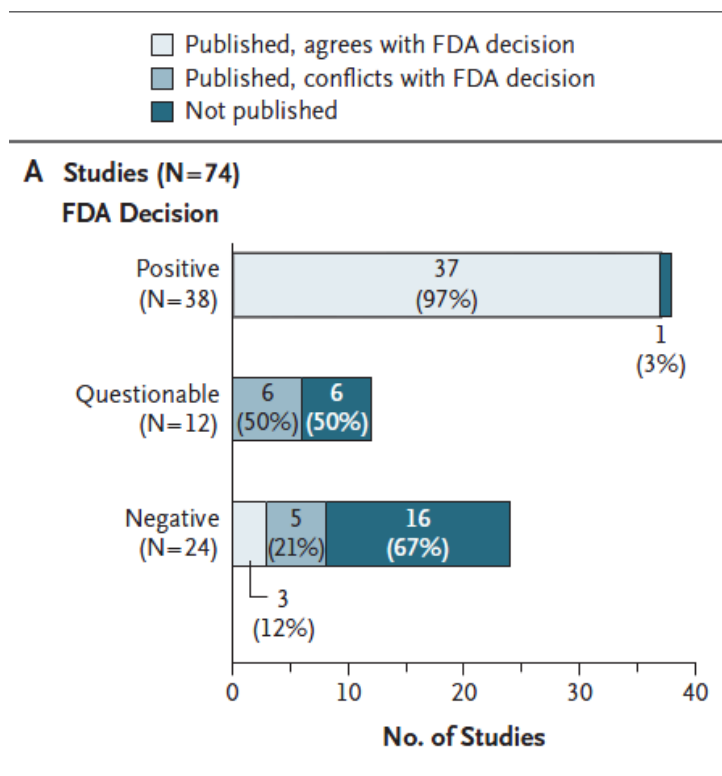


그림 2. 출판비돌림의 존재 (Turner et al., 2008)

또한 FDA에 제출된 74개의 연구 중 실험적 치료의 유의한 효과를 보고하고 있는 연구는 51%인데 비하여 출판된 51개 연구 중에서는 94%로 연구의 출판상태와 연구결과에 관련성이 드러났으며, positive로 판단된 연구가 questionable 또는 negative로 판단된 연구들에 비하여 12배가량 더 출판될 가능성이 높았다(RR 11.75, 95% CI: 6.2 22.0, $p < 0.001$).

이에 따라 효과크기도 출판상태에 따라 차이를 보였는데, FDA에 등록된 연구들 중 출판이 된 연구들의 mean weighted effect size는 0.37(95% CI: 0.33 0.41)이었고 출판이 되지 않은 연구들은 0.15(95% CI: 0.08 0.22)로 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$). FDA 등록된 연구 전체와 출판된 연구를 비교하였을 때도 유의한 효과차이가 관찰되었다($p < 0.001$). 약제별로 나누어 보았을 때도, FDA에 등록된 연구 전체에 비하여 출판된 연구들의 효과크기가 32%(median, range: 11-69) 증가하여 역시 일관된 결과를 보였다.

2.2. 출판비돌림 탐색현황

체계적 문헌고찰 연구에서 저자가 출판비돌림을 어떻게 탐색하고 결론내리고 있는지 현황조사 연구가 수행되었다(Lau et al., 2006).

2003-2005년에 BMJ에 출판된 47개의 체계적 문헌고찰이 수집되었고, 이들에 대하여 출판비돌림 탐색여부와 방법 등을 관찰한 결과, 20개에서 출판비돌림 탐색을 위한 방법으로 funnel plot을 언급하였다. 20개에 대하여 funnel plot 해석 양상을 살펴보면, 4개의 체계적 문헌고찰에서 연구 수가 너무 적어 테스트를 수행하지 않았고 1개에서는 탐색방법만 언급되어 있어 관찰이 불가능하였다. 관찰이 가능하였던 15개 중에서는 단 1개의 연구에서만 funnel plot이 메타분석에 포함된 연구 수가 너무 적을 때는 출판비돌림을 확인하지 못할 수 있다고 한계점에 대하여 기술하였으며, 나머지 14개에서는 funnel plot을 이용한 출판비돌림 탐색에 어떠한 이의나 추론과정 없이 탐색결과에 대하여 'conclusively finding' 또는 'excluding publication bias'로 전형적으로 해석하고 있었다.

메타분석 단위로 보면, 총 34개의 메타분석이 funnel plot에 의하여 평가되었으며, 이 중 13개는 10개미만의 개별연구를 포함하고 있었고 18개는 연구 간 이질성이 관찰되어, 최종적으로 5개만이 포함된 개별연구가 10개 이상이면서 연구 간 이질성이 관찰되지 않았다.

출판비돌림 결과해석에 있어서는, 같은 메타분석에 대하여 출판비돌림 탐색방법들 간 해석결과가 불일치되는 경우가 많았다. 예를 들어, 모유수유와 그 이후의 혈압의 관련성에 대한 메타분석에서 Egger 검정 결과는 출판비돌림 가능성이 있는 것으로 나왔으나($p=0.033$) Begg 순위상관검정에서는 없는 것으로 나왔다($p=0.186$).

같은 탐색방법으로 수행한 결과에서 대해서도 연구의 결과부분과 고찰 부분에서 저자가 내리는 결론이 달랐다. 예를 들어 다낭성 난소증후군에서 metformin 투여의 효과를 관찰한 메타분석에서, funnel plot을 활용하여 출판비돌림을 탐색한 결과를 연구결과 부분에서는 “funnel plot에 의하여 출판비돌림이 관찰되었다”고 했으나 고찰에서는 “출판비돌림이 결과에 영향을 크게 미친다는 근거 없이 이 연구결과는 강건하다”라고 기술하고 있었다.

결론적으로, 현재 체계적 문헌고찰에서 출판비돌림 탐색이 원활하게 이루어지

지 않고 있고, funnel plot 등의 탐색방법에 대하여 그 특징과 한계점 등을 충분히 이해하지 않은 채 사용하고 있으며, 탐색결과에 대한 해석 또한 적절하지 못한 경우가 있음을 알 수 있었다.

2.3. 출판비돌림 보정방법

Moreno et al. (2009(a))에서는 소규모 연구영향 모형을 이용하여 출판비돌림을 보정함에 있어서 특정 환경에서 어떤 모형이 잘 작동하는지 모의실험을 하였다. 효과의 크기, 포함된 개별연구의 수, 연구 간 이질성 등이 다양하게 반영된 오즈비(OR)로 측정된 이분형의 가상 자료가 만들어졌으며, 출판비돌림과 이질성의 정도에 따라 모형을 작동시켜 볼 다섯 가지 환경이 설정되었다. 그리고 모형을 평가하는 기준으로는 정확도(accuracy)와 정밀성(precision) 그리고 포함범위확률(coverage probability)이 고려되었다. 모의실험 결과, 연구 간 이질성이 있는 환경에서는 어떠한 모형도 잘 작동하지 못하였으며, 전반적으로 좋은 결과는 보인 모형은 Peters와 Egger-variance 회귀모형으로 출판비돌림 보정에 활용하도록 추천되었다.

이에 대한 후속 연구로 Moreno et al. (2009(b))은 연속형 자료를 대상으로 Egger-variance 회귀모형의 타당성을 가상 자료가 아닌 실제 데이터를 사용하여 검증하였다. Turner et al. (2008) 연구에서 구축되었던 FDA에 제출된 항우울제 연구들과 이들 중 논문으로 출판된 연구들이 자료로 활용되었으며, FDA 제출 자료들로부터 추정된 효과를 참값(true effect)으로, 출판 연구들로부터 추정된 효과는 출판비돌림으로 인하여 왜곡된 값이라고 가정하였다. 그리고 Egger-variance 회귀모형을 사용하여 출판비돌림을 보정하였을 때 왜곡된 값이 참값에 유사하도록 변화하는지 다른 보정방법들과 비교 관찰하였다. 보정 결과, 출판된 연구만 활용하여 구한 효과추정치 0.41(SMD, 95% CI: 0.37 0.45)가 보정 후 0.29(0.23 0.35)로 변화되어 FDA 제출 연구들을 모두 활용하여 구한 0.31(0.27 0.35)에 유사하게 되었다. 따라서 Egger-variance 회귀모형은 출판비돌림 보정에 있어서 타당한 모형임이 확인되었다.

동일 저자에 의해 발표된 또 다른 연구에서는 Moreno et al. (2011), Egger-variance 회귀모형을 활용하여 출판비돌림을 보정하는데 있어서 메타분

석에 포함된 연구 수가 적으면 보정 후 효과추정치가 고정효과 모형으로부터 구한 효과추정치보다 오히려 커지고 신뢰구간이 넓어지는 등의 불확실성의 문제가 있기 때문에 이를 보완하고자 계층적 회귀 보정 모형(hierarchical related regressions adjustment model)을 제안하고 타당성을 검증하였다. 검증 결과, 계층적 연관회귀 보정모형을 사용하면 포함된 연구 수가 적을 때에도 불확실성이 크게 증가하지 않았으나, 모형을 사용하기 위하여 차용하는 정보적 사전분포(informative prior)에 대한 충분한 경험이 없기 때문에 활용에 유의하여야 한다.

출판비돌림 보정 방법에 대한 연구로 언급된 위 세 연구들의 자세한 내용은 본 연구결과의 방법론 검토부분을 참고하도록 한다.

3. 연구방법

3.1. 방법론 검토

소규모 연구영향과 출판비돌림 관련 방법론 검토를 위해 관련 주요교과서 및 최신연구와 이들의 참고문헌으로부터 나온 관련 연구들을 주제별로 선별하였다. 선별된 교과서와 연구의 탐색방법과 보정방법은 연구진 내 세미나를 통하여 다음과 같은 관점으로 정리되었다. 선정된 교과서와 연구 목록은 참고문헌을 참고하도록 한다.

(1) 소규모 연구영향 및 출판비돌림 탐색방법

- 가) 그래프를 이용한 방법
- 나) 통계적 모형
- 다) 민감도 분석

(2) 출판비돌림 보정방법

- 가) 민감도 분석
- 나) 소규모 연구영향 모형을 이용한 보정

3.2. 현황조사

3.2.1. 검색개요

주요 저널에 실린 메타분석 연구에서의 출판비돌림 탐색 현황을 조사하기 위하여 The Journal of American Medical Association [JAMA], The Lancet, British Medical Journal [BMJ], The New England Journal of Medicine [NEJM] 4개 저널을 주요 저널로 선정하였으며, 이 4개 저널에 최근 10년간 출판된 모든 체계적 문헌고찰에서의 메타분석 연구를 확보하고자 하였다.

검색을 용이하게 하기 위하여 Ovide-Medline 데이터베이스를 활용하였으며, 2011년 3월 31일 Scottish Intercollegiate Guidelines Network(SIGN)에서 제안한 체계적 문헌고찰 검색필터를 사용하였다. 최근 10년의 연구를 확보하기

위하여 2001-2010년으로 연도제한을 하였고 선정된 4개 주요 저널이 영어로 출판되는 것이기 때문에 별도로 언어제한에 대한 고려는 하지 않았다. 자세한 검색식은 <부록 7.1>을 참고한다.

데이터베이스 검색을 통해 확보된 체계적 문헌고찰 서지정보 중 위 4개의 저널에 대한 서지정보에 대해 4인의 연구자(Park JE, Jang BH, Son H, Kim MJ)가 짝을 이루어 각각 독립적으로 포함·배제 기준에 따라 문헌을 선정하였고 불일치에 대해서는 연구회의를 통해 연구진이 합의를 이루었다.

3.2.2. 포함기준

본 연구목적에 적합한 체계적 문헌고찰을 선정하기 위하여, 포함기준 설정 시 몇 가지가 사전에 고려되었다.

체계적 문헌고찰의

가) 주요 결과변수가 명확한지 여부

나) 주요 결과변수에 대한 메타분석에 포함된 연구들의 연구설계

다) 주요 결과변수에 대한 메타분석에 포함된 연구들의 수

체계적 문헌고찰에서 메타분석을 수행할 때 주요 결과변수를 포함한 다수의 결과변수에 대해 메타분석을 수행하는 경우가 많지만, 주요 결론을 이끌어내는 것은 결국 주요 결과변수에 대한 결과이며 주요 결과변수의 메타분석에 발생한 비돌림이 연구 전체에 가장 큰 영향을 끼친다. 따라서 본 연구대상으로 주요 결과변수에 대한 메타분석이 있는 체계적 문헌고찰이 적합하다고 판단하였다.

그리고 본 연구는 Sterne et al. (2011(b))¹⁾의 출판비돌림 탐색 권고사항(recommendation)에 부합하도록 수행되었는데, 이 권고사항은 무작위배정 비교임상시험연구를 기준으로 하고 있기 때문에 다른 연구설계에 적용할 근거가 현재로서는 부족하다. 이에 따라 주요결과 변수에 대한 메타분석에 포함된 연구가 모두 무작위배정 비교임상시험연구인 체계적 문헌고찰이 적합하다고 판단하였다.

또한 위 권고사항을 포함한 다수의 출판비돌림 관련 연구에서 그래프를 활용

1) Cochrane handbook, 2011의 출판비돌림 탐색방법에 대한 권고사항을 확장(extended) 및 적용(adapted)하였음

한 시각적 조사와 통계적 검증 등의 방법으로 소규모 연구영향 및 출판비돌림을 적절하게 탐색하기 위해서는 적어도 10개의 연구가 필요하다고 기술하고 있다. 따라서 주요 결과변수의 메타분석에 무작위배정 비교임상시험연구가 10개 이상 포함된 체계적 문헌고찰이 소규모 연구영향 및 출판비돌림 탐색 현황 및 영향력 관찰하고자 하는 본 연구의 목적에 가장 잘 부합한다고 판단하였다.

위와 같은 고려사항을 반영하여 설정된 포함기준은 다음과 같다.

- (1) 2001-2010년에 출판되었음
- (2) 체계적 문헌고찰에서 메타분석을 수행하였음
- (3) 중재법(intervention) 체계적 문헌고찰에서의 메타분석임
- (4) 주요 결과변수(primary outcome)가 명확함
- (5) 주요 결과변수에 대하여 메타분석이 수행되었음
- (6) 주요 결과변수의 메타분석에 무작위배정 비교임상시험연구(RCT)만 포함되었음
- (7) 주요 결과변수의 메타분석에 포함된 무작위배정 비교임상시험연구가 10개 이상 포함되었음

3.2.3. 자료추출

주요 결과변수의 메타분석에 포함된 무작위배정 비교임상시험연구가 10개 이상인 체계적 문헌고찰을 대상으로 소규모 연구영향 및 출판비돌림 탐색현황을 보기 위하여 관련 자료를 추출하였다.

또한 소규모 연구영향 및 출판비돌림을 탐색할 때 포함된 연구 간에 이질성이 있으면 그 결과의 해석이 달라질 수 있기 때문에 이질성 탐색여부와 이질성 탐색방법도 추가적으로 추출되었다.

이에 따라 포함된 연구의 저자, 출판연도, 이질성 탐색여부, 이질성 탐색방법, 소규모 연구영향 및 출판비돌림 탐색여부, 소규모 연구영향 및 출판비돌림을 지칭하기 위하여 사용하고 있는 용어, 소규모 연구영향 및 출판비돌림 탐색방법이 추출되었다.

모든 자료는 4인의 연구자(Jang BH, Son H, Kim MJ, Shin C)가 두 명씩 짝을 이루어 1인 추출한 후 다른 1인이 검토를 하였으며, 불일치에 대해서는 연구회의를 통하여 합의를 이루었다.

3.3. 출판비돌림 보정

3.3.1. 메타분석 선정

출판비돌림을 탐색 및 보정하고 보정 전후 효과추정치를 비교하여 출판비돌림이 효과추정치와 연구결론에 미치는 영향을 관찰하고자 하는 목적으로, 현황 조사에 포함된 연구들로부터 메타분석을 선정하였다.

출판비돌림을 탐색하기 위해서는 메타분석에 포함된 연구단위의 자료(study level data)가 이용 가능해야 하기 때문에, 메타분석이 수행되었다 하더라도 개별연구 단위의 요약자료 제시되어 있지 않은 연구는 우선 제외되었다.

그리고 남은 연구들을 메타분석 단위로 정리하고, 출판비돌림 탐색과 보정에 적합한 메타분석을 포함기준에 따라 선정하였다. 메타분석 선정과정은 4인의 연구자(Jang BH, Son H, Kim MJ, Shin C)가 짝을 이루어 독립적으로 수행한 후 불일치에 대해서는 연구회의에서 연구진이 합의를 이루었다.

3.3.2. 포함기준

출판비돌림 탐색과 보정에 적합한 결과변수를 선정하기 위하여 몇 가지가 사전에 고려되었다.

결과변수의

가) 자료형태 (i.e. 연속형, 이분형)

나) 메타분석에 포함된 연구 간 이질성

Sterne et al. (2011(b)) 소규모 연구영향 및 출판비돌림 탐색 권고사항에는 연속형 자료에서는 Egger 검정을, 이분형 자료에서는 Habord 검정, Peters 검정, Rucker 검정 중 하나를 사용하기를 제안하고 있다. 출판비돌림 보정에 있어서는, 오즈비(OR)로 측정된 이분형 자료를 이용한 모의실험 결과에서 Egger-variance 회귀모형과 Peters 모형이 다양한 환경에서 잘 작동하여 보정에 활용하도록 추천되었으며(Moreno et al., 2009(a)), 그 후 연속형 자

료에 대하여 Egger-variance 회귀모형을 이용한 출판비돌림 보정이 수행되었고 황금기준에 가깝게 보정이 되었다(Moreno et al., 2009(b)). 다시 말해, 오즈비(OR)로 측정된 이분형과 연속형 자료에서 소규모 연구영향 모형을 이용하여 출판비돌림 탐색과 보정이 가능하였는데, 총 몇 개의 연구 중에 몇 개에서 출판비돌림 탐색이 적절하지 못하였고 또 보정 후 연구결론이 바뀔 가능성이 발생하였는지 관찰하기 위하여 연속형 자료를 모집단으로 선정하였다.

그리고 앞서 언급된 모의실험 연구에서, 분석에 포함된 연구 간 이질성이 현저한 경우 모든 통계적 모형이 더 이상 출판비돌림을 보정하는데 잘 작동하지 못하였으므로, 본 연구에서는 포함된 연구 간 이질성이 큰 메타분석은 대상으로 적합하지 않다고 판단하였다.

위의 사항을 고려하여 포함기준이 다음과 같이 설정되었으며, 미리 배제가 되었기 때문에 현 단계에서는 고려할 필요가 없었지만 어떤 메타분석이 선정되었는지 명확하게 하기위하여 메타분석에 포함된 개별 연구 수가 10개 이상임이 한 번 더 강조되었다.

- (1) 연속형 자료 (예: SMD, (W)MD)
- (2) 메타분석에 포함된 개별 연구 수가 10개 이상
- (3) 메타분석에 포함된 연구 간 이질성이 관찰되지 않음

이질성 존재여부의 판단은 Cochrane Q statistic 결과 p값이 0.10미만이거나 I^2 값이 50%이상인 경우 이질성이 있는 것으로 하였다. Q statistic의 결과와 I^2 의 결과가 모두 제시되어 있는데 이들이 상충되는 경우 (예: Q statistic의 p값이 0.10보다 작고 I^2 값이 50%미만) forrest plot의 시각적 조사와 두 가지 통계적 검정 결과를 종합하여 연구회의에서 연구진이 합의를 이루어 판단하였다.

이질성에 대한 통계값이 제시가 되어 있지 않은 경우, 본문 중에 이질성 존재에 대한 저자의 언급을 참고하였고 정보가 부족한 경우 제시된 값을 이용하여 연구진이 직접 이질성에 대한 통계값을 계산하였다.

3.3.3. 자료추출

선정된 메타분석의 기본적인 사항으로 저자, 출판연도, 결과변수명이 추출되었으며, 출판비돌림 탐색결과와 보정 후 효과추정치를 저자의 출판비돌림 탐색결과 및 효과추정치와 비교하기 위하여 저자의 출판비돌림 탐색여부, 탐색방법, 탐색결과와 메타분석으로 추정된 효과 및 신뢰구간 대한 정보를 수집하였다.

그리고 출판비돌림 탐색과 보정을 위하여 선정된 결과변수의 메타분석에 포함된 연구들 각각의 효과추정치와 이에 대한 표준오차를 추출하였다. 효과추정치의 표준오차가 제시되어 있지 않은 경우 수식을 사용하여 표준오차를 산출하였다. 수식에 사용된 변수명은 다음과 같다.

	표본크기(N)	평균(Mean)	표준편차(SD)
실험군	N_1	$Mean_1$	SD_1
비교군	N_2	$Mean_2$	SD_2

(3) 효과측정이 standard mean difference [SMD]로 되었을 때

$$SE = \sqrt{\frac{N}{N_1 N_2} + \frac{SMD^2}{2(N-3.94)}} \quad SMD \pm qnorm\left(\frac{1+f}{2}\right) SE$$

(4) 효과측정이 (weighted) mean difference [(W)MD]로 되었을 때

$$SE = \sqrt{\frac{SD_1^2}{N_1} + \frac{SD_2^2}{N_2}} \quad MD \pm qnorm\left(\frac{1+f}{2}\right) SE$$

모든 자료추출은 4인의 연구자(Jang BH, Son H, Kim MJ, Shin C)가 각각 짝을 이룬 후 1인이 자료추출을 수행하고 다른 1인이 검토하는 방식으로 수행되었다.

3.3.4. 출판비돌림 탐색

선정된 메타분석에 대해 추출된 개별연구들의 효과추정치와 효과추정치의 표준오차를 이용하여 Stata 12를 이용하여 세 가지 방법으로 출판비돌림을 탐색하였다.

(1) Contour-enhanced funnel plot

소규모 연구영향의 존재를 시각적으로 조사하기 위한 방법으로, 메타분석에 포함된 개별연구들에서 연구정밀도(세로축)와 효과크기(가로축) 간에 관련성이 있는지 관찰할 수 있다. 일반적으로 효과추정치를 기준으로 좌우가 대칭인 경우 관련성이 없으며 비대칭인 경우 관련성이 있는 것으로, 비대칭이 나타났을 때는 비어있는 구간의 연구의 방향성과 결과의 유의성을 토대로 소규모 연구영향의 원인이 출판비돌림인지를 판단하였다.

Stata 12에서 contour-enhanced funnel plot을 생성하기 위하여 사용한 명령문은 다음과 같다.

```
confunnel ES se_ES
```

ES: 효과크기, se_ES: 표준오차

(2) Egger 검정

연구의 정밀도(표준오차의 역수)와 효과추정치 간의 선형관계를 나타내는 소규모 연구영향 탐색 모형으로, 회귀함수의 y절편이 0을 지나는 경우 소규모 연구영향의 가능성이 낮고 y절편이 0에서 멀어지면 소규모 연구영향의 가능성이 높아지는 것으로 해석한다. 우선 그래프를 보고 y절편과 0의 거리를 시각적으로 조사하였으며, 제시된 통계적 검정결과(p-value)는 0.1보다 작은 경우에 소규모 연구영향의 가능성이 있다고 판단하였다.

Stata 12에서 Egger 검정을 수행하기 위해서 사용한 명령문은 다음과 같다.

```
metabias SMD se_SMD, egger graph
```

(3) Begg 순위상관검정

효과추정치와 분산 사이의 순위상관 검정을 통하여 funnel plot의 대칭성 여부를 검정

하는 소규모 연구영향 탐색방법으로, 이에 대하여 제시된 통계적 검정결과(p-value)는 0.1보다 작은 경우에 소규모 연구영향의 가능성이 있다고 판단하였다.

Stata 12에서 Begg 순위상관검정 수행을 위하여 사용한 명령문은 다음과 같다.

```
metabais ES se_ES, begg
```

각 탐색방법에 대한 자세한 내용은 본 연구의 결과에서 방법론 검토부분을 참고하도록 한다.

3.3.5. 출판비돌림 보정

출판비돌림을 보정하기 위한 방법으로 Egger-variance 회귀모형이 선정되었다. Egger-variance 회귀모형은, Moreno의 두 연구(Moreno et al., 2009(a), Moreno et al., 2009(b))에 의하여 이분형 자료와 연속형 자료 모두에서 출판비돌림 보정에 활용이 가능함이 검증되었기 때문에 활용도가 높을 것으로 기대된다. 모형의 수식은 아래와 같으며 이에 대한 자세한 설명은 연구 결과에서 방법론 검토를 참고한다.

$$y_i = \alpha + \beta \times se_i^2 + \varepsilon_i \quad \text{weighted by } \frac{1}{se_i^2} \quad \text{with } \varepsilon_i \sim N(0, se_i^2 \times \phi)$$

y_i : effect from study i , se_i^2 : variance from study i

α : adjusted pooled effect, β : slope associated with funnel plot asymmetry

ϕ : multiplicative dispersion parameter

선정된 연속형 자료 메타분석에 포함된 개별연구들의 효과추정치와 표준오차에 대하여 Stata 12에서 Egger-variance 회귀모형을 사용한 출판비돌림 보정을 수행하였으며, 이 때 사용한 명령문은 다음과 같다.

```
regress ES se_sq [aweight=1/(se_sq)]
```

se_sq: variance of effect

앞서 언급되었듯이, Egger-variance 회귀모형은 연속형 자료뿐만 아니라 오

즈비(OR)로 측정된 이분형 자료에도 사용할 수 있다. 그러나 출판비돌림 탐색에서의 권고사항(Sterne et al., 2011(b))에서 Egger 모형은 오즈비(OR)로 측정된 이분형 자료에서는 효과추정치와 표준오차 간의 수학적 연관성으로 인하여 위양성의 결과를 낼 수 있기 때문에 Peters 모형 등을 권고하고 있다. 따라서 오즈비(OR)로 측정된 이분형 자료에 대한 출판비돌림 보정에서 동일한 이유로 위양성의 결과가 염려되는 경우 Peters 회귀모형을 사용할 수 있으며 수식은 아래와 같다. 자세한 설명은 연구결과에서 방법론 검토부분을 참고하도록 한다.

$$y_i = \alpha + \frac{\beta}{a_i + b_i + c_i + d_i} + \varepsilon_i \quad \text{weighted by} \quad \left(\frac{1}{a_i + b_i} + \frac{1}{c_i + d_i} \right)^{-1} \quad \text{where} \\ \varepsilon_i \sim N(0, se_i^2 \times \phi)$$

a_i : i 번째 연구의 치료군에서 결과(outcome)가 관찰된 대상자 수

b_i : i 번째 연구의 대조군에서 결과가 관찰된 대상자 수

c_i : i 번째 연구의 치료군에서 결과가 관찰되지 않은 대상자 수

d_i : i 번째 연구의 대조군에서 결과가 관찰되지 않은 대상자 수

그리고 Peters 회귀모형을 이용한 보정을 수행하기 위한 Stata 12 명령문은 다음과 같다.

```
regress logOR 1/rt+rc+rtn+rcn [aweight=1/(1/(rt+rc)+1/(nt+nc))]
```

rt, rc, nt, nc는 각각 위의 a, b, c, d에 해당하는 변수명

출판비돌림 보정 결과에 대한 해석은 보정 후 효과추정치가 달라졌는지, 달라졌다면 어떤 방향으로 달라졌는지(i.e. 치료의 효과가 감소하였는지 증가하였는지), 효과추정치의 변화가 전체 연구결론에 영향을 미치게 되었는지에 중점을 두었다.

4. 연구결과

4.1. 방법론 검토

4.1.1. 소규모 연구영향 및 출판비돌림 탐색방법

소규모 연구영향 및 출판비돌림의 가능성을 확인하기 위한 방법에는 그래프를 활용한 시각적 조사와 통계적 검정을 통한 방법이 있다. 그래프를 이용한 방법에는 funnel plot과 funnel plot의 확장된 형식의 contour-enhanced funnel plot이 있으며, 통계적 모형 방법으로는 Begg와 Mazumdar의 순위상관검정(Begg and Mazumdar's rank correlation test)과 메타 회귀분석(meta-regression) 등이 있으며 메타 회귀분석의 연장선상에 있는 Egger 검정(Egger's test)도 자주 활용되는 방법이다.

4.1.1.1. 그래프를 이용한 방법

(1) Funnel plot

Funnel plot은 연구 정밀도(세로축)에 대한 개별 연구들의 추정된 효과크기(가로축)를 제시하는 산포도이다. 일반적으로 시각적으로 funnel plot이 대칭인 경우 보고비돌림(reporting bias)의 가능성은 줄어든다고 간주한다. 대체로 작은 규모의 연구들은 그래프의 아래 부분에 넓게 분포되고, 더 큰 규모의 연구들은 깔대기를 뒤집어 놓은 모양을 기준으로 윗부분의 좁은 부분에 분포하게 된다. 가로축에는 효과크기를 세로축에는 표준오차를 적용하여 산포도를 그리는 것이 가장 일반적으로 사용되는 방법이나(<그림 3에서 (a)>) 반드시 그런 것만은 아니며, 각 축의 형태가 달라짐에 따라 funnel plot의 형태도 달라지므로 funnel plot 해석 시 반드시 개별 축의 특성을 확인이 선행되어야 한다.

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

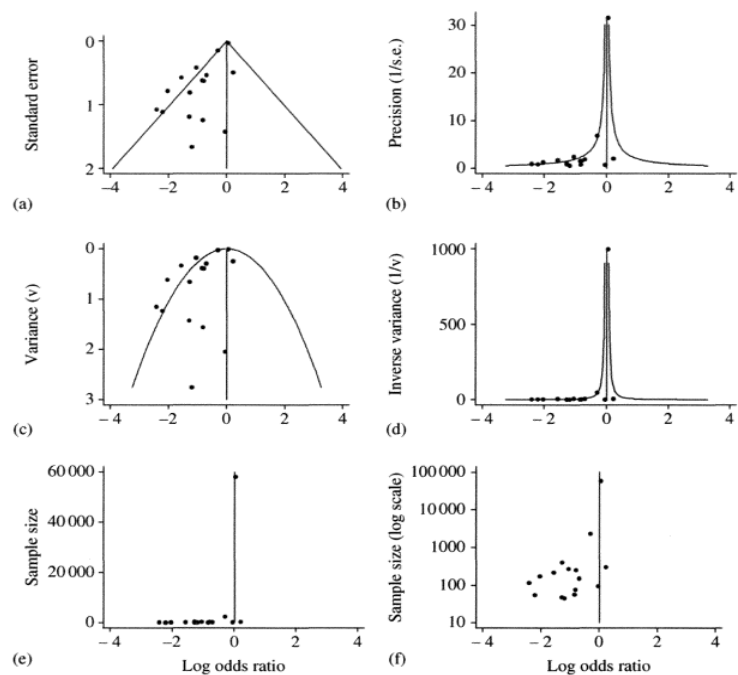


그림 3 . 동일한 연구들에 대해 축을 달리함으로써 생성되는 다양한 funnel plots (Hannah et al., 2005)

이분형 자료에 대한 funnel plot에서 선택가능한 축들 및 각 축에 대한 장단 점은 <표 3>과 같다.

표 3. 이분형 자료에 대한 funnel plot에서 선택가능한 측들 및 장점과 단점 (Hannah et al., 2005)

측 / 측정단위	장·단점	권고사항
세로축		
표준오차 (standard error)	깔때기는 95% 신뢰선 내에 직선적으로 존재 비뚤림의 가능성이 높은 소규모 연구를 강조하여 그림 대규모 연구가 그래프의 위쪽에 위치하도록 측의 작은 값은 위쪽에, 측의 큰 값은 아래쪽에 거꾸로 위치	대부분에서 가장 좋은 선택임
정밀도 (precision) (역표준오차)	깔때기 모양이 아님, 95% 신뢰선은 곡선 형태를 띠 대규모 연구에 초점을 맞춤. 소규모 연구는 아래쪽에 위치함	메타분석에서 소규모 연구와 차후의(subsequent) 대규모 연구를 비교하는 것에 초점을 맞추는 경우 사용해볼 수 있음
분산 (표준오차의 제곱근)	깔때기 모양이 아님, 95% 신뢰선은 곡선 형태를 띠 비뚤림의 가능성이 높은 소규모 연구를 강조하여 그림	추천하지 않음
역분산	깔때기 모양이 아님, 95% 신뢰선은 곡선 형태를 띠 대규모 연구에 초점을 맞춤. 소규모 연구는 아래쪽에 위치함	메타분석에서 소규모 연구와 차후의(subsequent) 대규모 연구를 비교하는 것에 초점을 맞추는 경우 사용해볼 수 있음. 그러나 정밀도를 사용하는 것이 더 나음
표본 크기 또는 로그화된 표본크기	비뚤림이 없는 경우에 그려지는 그래프는 예측할 수 없음	무효한 방법임
가로축		
로그화된 오즈비	크기(scale)에는 제한이 없으며 치료결과(outcomes)이 질병의 발생 또는 비발생으로 정의되는지와 관계없이 동일한 형태를 띄게 됨 오즈비는 위험비로 잘못 해석될 수 있음	대부분에서 가장 좋은 선택임
로그화된 위험비	잘 알려진 추정단위임 크기(scale)에 제한이 있기 때문에 발생률이 높은 경우 이질성이 도입(introduce)될 수 있음	많은 경우 유효한 방법임. 그러나 발생률이 높은 경우 추천하지 않음. 치료결과의 정의에 따라 서로다른 결론을 내리게 될 수 있음
위험차	잘 알려진 추정단위임 이질성의 증가와 종종 연관되며 비율 단위가 사용될 때 명확하지 않을 수 있는 funnel plot의 비대칭성으로 연결될 수 있음	대부분의 경우 추천하지 않음

Funnel plot에서 비대칭성은 출판비돌림을 포함한 다양한 요인에 의해 발생될 수 있다. Egger에 따르면 funnel plot의 비대칭성의 요인은 다음과 같다 (Egger et al., 1997). 첫 번째는 선택비돌림이 funnel plot의 비대칭성을 발생시킬 수 있다는 것이며, 선택비돌림에는 출판비돌림(publication bias)과 위치비돌림(location bias)이 있다. 출판비돌림은 연구결과의 특성이나 방향에 따라 연구의 출판여부가 달라진다는 비돌림이며, 위치비돌림은 연구결과의 특성이나 방향에 따라 표준 검색 데이터베이스에 색인되거나 접근의 용이성이 달라 발생하는 비돌림이다. 또 다른 비대칭성의 요인으로서는 참 이질성(true heterogeneity)이 있다. 이질성은 연구 크기에 따라 연구효과 크기가 달라진다는 비돌림으로 치료효과의 강도나 기저 위험 수준의 차이 등에 의해 발생할 수 있다. 세 번째 비대칭성의 요인으로서는 자료의 불규칙성으로(data irregularities) 작은 규모의 연구설계가 대규모 연구설계에 비해 연구 방법론의 수준이 낮은 경우 흔하게 발생하며 분석을 잘못된 수행한 경우에도 발생할 수 있다. 이 외에도 인위적이거나(artefact) 우연에 의해서도 funnel plot의 비대칭성이 발생할 수 있다. 이러한 요인을 확인하기 위해서는 <그림 4>와 같이 모든 연구를 funnel plot 상에 그리되 서로 다른 특성으로 분류하면 비대칭을 원인을 탐색하는 데 도움이 된다. 그러므로 상기의 가능한 발생 요인을 탐색해 보는 과정이 중요하며 funnel plot이 비대칭적이라고 하여 비돌림이 발생했다고 단정해서는 안 된다.

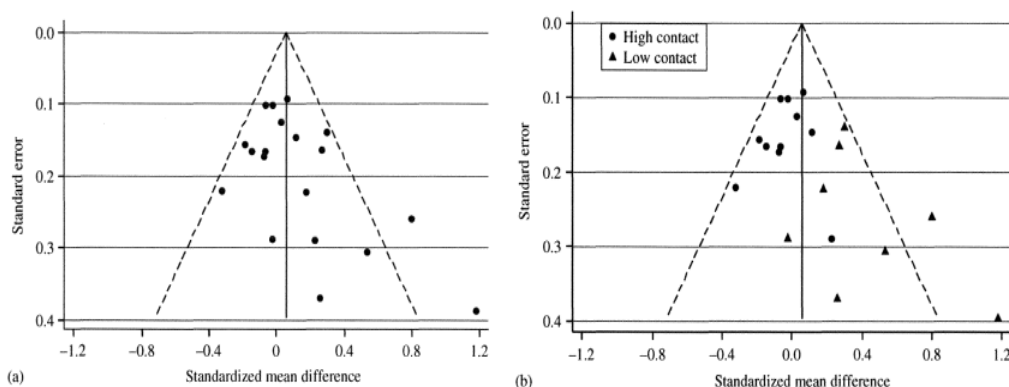


그림 4. funnel plots (좌) 모든 연구 plot; (우) 서로 다른 집단에 대한 정보를 추가한 경우: 접촉 횟수가 적은 집단과 높은 집단을 구분하여 그림 (Raudenbush et al., 1984)

또한 funnel plot의 대칭성 여부는 시각적, 주관적 관찰에 의해 결정이 되므

로 관찰자간 해석 결과가 다를 수 있으며 비대칭성에 대한 문제는 제기하지만 해결점을 제시하지 못한다는 한계가 존재한다.

Funnel plot에서 관찰된 결과를 해석할 때에도 주의가 필요하다. Cochrane group의 비돌림 방법 연구회(bias methods group)에서 주의를 기울이도록 권고하는 사항들은 다음과 같다. (Sterne et al., 2011(b)).

- 결과변수의 유형에 관계없이 funnel plot 비대칭성에 대한 검정은 경험적으로 메타분석에 최소한 10개의 개별 연구가 포함되어 있을 때에만 실시하여야 한다. 이보다 적은 수의 연구가 포함되어 있을 경우 비대칭성 검정법은 검정력이 낮아져 실제 비대칭성을 나타내는 우연성과 구분할 수 없게 된다.
- Funnel plot 비대칭성에 대한 검정은 메타분석에 포함된 개별 연구들이 모두 유사한 크기(치료효과 추정치의 표준오차가 유사함)일 때에는 시행하여서는 안 된다. 단, 연구 크기의 유사성 정도에 대해 지침으로 제공할 만한 연구 근거는 없다.
- Funnel plot 비대칭성에 대한 검정결과는 시각적 검정 차원에서 해석되어야 한다. 예를 들면, 소규모 연구들이 더 유익한 혹은 덜 유익한 치료효과 추정치를 유도하는 경향이 있는지, 다른 치료효과 추정치(이상치) 또는 메타분석에 크게 영향을 미치는 연구들이 존재하는지, 하나의 연구에 의해 P 값이 작아지는지 등이다. 아래에서 소개할 contour-enhanced funnel plot을 검토하는 것이 결과를 해석하는데 도움이 될 수 있다.
- 소규모 연구영향의 근거가 있다고 판단되는 경우, 출판비돌림은 설명 가능한 여러 가지 원인 중 한 가지로만 고려되어야 한다. 이는 funnel plot과 funnel plot의 비대칭성 검정을 통해 저자가 무엇을 고려할 필요가 있는지 알 수는 있으나 이러한 검정법들이 문제점에 대한 해결책을 제시하지는 않기 때문이다.
- 이런 검정법들은 비교적 낮은 검정력을 가지고 있기 때문에, 비대칭에 대한 검정결과가 funnel plot 비대칭에 대한 근거를 제공하지 않더라도 출판비돌림을 포함한 비돌림 가능성을 배제할 수는 없음을 주지하여야 한다.

(2) Contour-enhanced funnel plot

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

Contour-enhanced funnel plot은 funnel plot에 통계적 유의성 정보를 추가한 그림으로 funnel plot의 비대칭성에서 다른 원인들과 출판비돌림을 구분할 수 있도록 돕는다. 통계적으로 유의한 연구들이 주로 출판되었다면 출판비돌림의 가능성이 높고 반대로 유의하지 않은 연구들이 주로 출판되었다면 비대칭성의 원인이 출판비돌림에 의한 것일 가능성이 낮다는 가정 하에 그래프를 해석하게 된다.

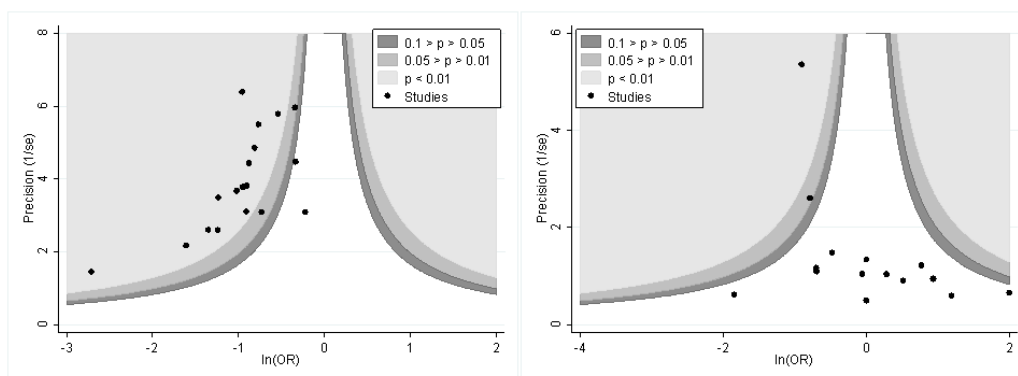


그림 5. Contour-enhanced funnel plot (Sterne et al, 2011(a))

(좌) 통계적으로 유의하지 않은 연구들이 출판되지 않았으므로 출판비돌림의 가능성이 있음

(우) 통계적으로 유의한 연구들이 출판되지 않았으므로 출판비돌림의 가능성이 낮음

또한 contour-enhanced funnel plot에 메타 회귀분석 결과 정보를 추가한 경우 소규모 연구영향과 더불어 출판비돌림도 동시에 탐색할 수 있어 매우 유용한 결과를 제시할 수 있다. <그림 6>에서는 회귀 기울기의 수직 여부 검정을 통해 funnel plot의 대칭성을 평가하고 있으며 더불어 출판된 결과의 통계적 유의성 정보를 함께 제공함으로써 출판비돌림의 가능성도 탐색할 수 있도록 돕는다.

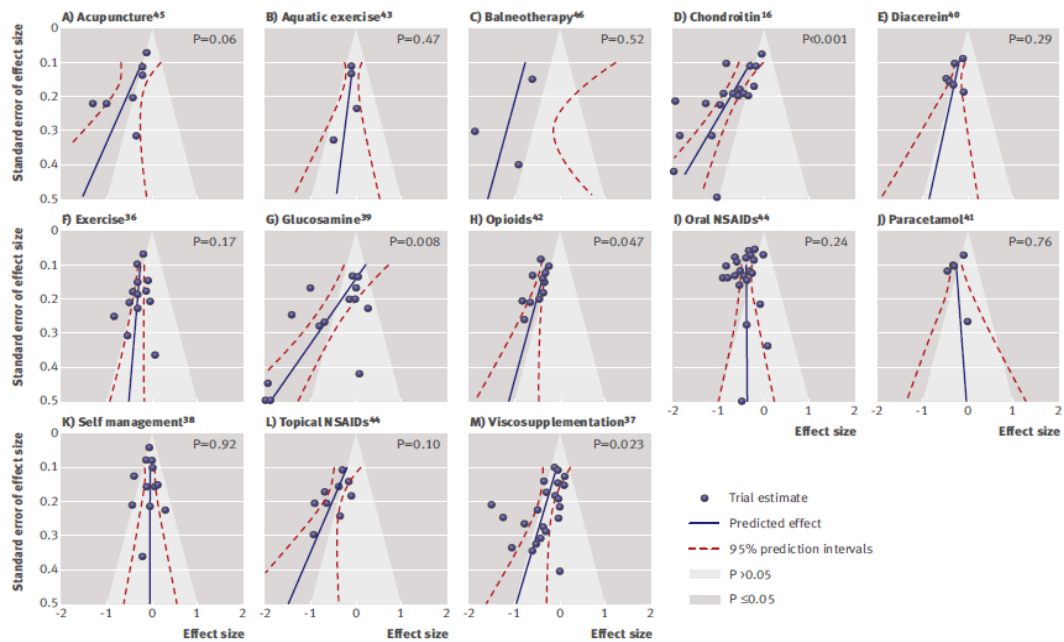


그림 6. Contour-enhanced funnel plot과 단변량 메타 회귀 모형을 통해 소규모 연구 영향 및 출판비독립을 분석한 예 (Nüesch et al., 2010)

4.1.1.2. 통계적 모형

Funnel plot의 비대칭성을 검정하는 방법에는 다양한 방법들이 있으나 Begg와 Mazumdar의 순위상관 검정과(Begg et al., 1994), Egger의 검정(Egger et al., 1997)이 가장 흔하게 사용된다. 각각을 소개하면 다음과 같다.

(1) Begg와 Mazumdar의 순위상관 검정

(Begg and Mazumdar's rank correlation test)

Begg와 Mazumdar의 검정은 순위상관을 기반으로 한 비모수 검정방법으로서 효과 추정치와 효과 추정치에 대한 분산사이의 순위상관을 검정한다.

$$\theta_i^* = (\theta_i - \bar{\theta}) / \sqrt{v_i^*}$$

$$\bar{\theta} = (\sum \theta_i v_i^{-1}) / (\sum v_i^{-1}) : \text{요약 추정치의 고정효과}$$

$$v_i^* = v_i - (\sum v_j^{-1})^{-1} : (\theta_i - \bar{\theta}) \text{의 분산}$$

Begg와 Mazumdar의 검정은 먼저 표준화된 치료효과 크기(θ_i^*)를 통해 분

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비율

산을 안정화시킨 후 Kendall의 순위 상관 검정을 통해 짝지은 θ_i^* 와 v_i^* 크기의 순위를 비교하여 funnel plot의 대칭성 여부를 검정한다.

$$z = \frac{x - y}{\sqrt{k(k-1)(2k+5/18)}}$$

x : concordant ranks, y : discordant ranks

양측검정 p값 제시

(2) Egger 검정 (Egger's test)

메타 회귀분석 방법의 일종으로 효과추정치와 표준오차의 역수 간의 선형관계를 검정하는 방법이다.

$$E[z_i] = \beta_0 + \beta_1 \times \text{prec}_i$$

z_i : i번째 연구에서의 standard normal deviate(i번째 연구에서의 치료효과크기 ÷ i번째 연구에서의 표준오차: θ_i/s_i)

β_1 : 치료효과의 크기와 방향

prec_i : i번째 연구에서의 표준오차의 역수

모의실험 연구에 따르면 Begg와 Egger 검정의 검정력은 포함된 연구에 비돌림이 없는 경우에는 포함되는 연구수와 관계없이 검정력이 낮다($p < 0.1$ 수준). 하지만 연구가 중간 수준 또는 높은 비돌림이 있다고 판단되는 경우 연구 수가 증가하면서 Begg와 Egger 검정 모두 검정력이 증가한다. 하지만 대체적으로 Egger의 가중치가 부여된 회귀검정이 Begg의 순위 상관 검정에 비해 높은 검정력을 보였다. (<그림 7>)

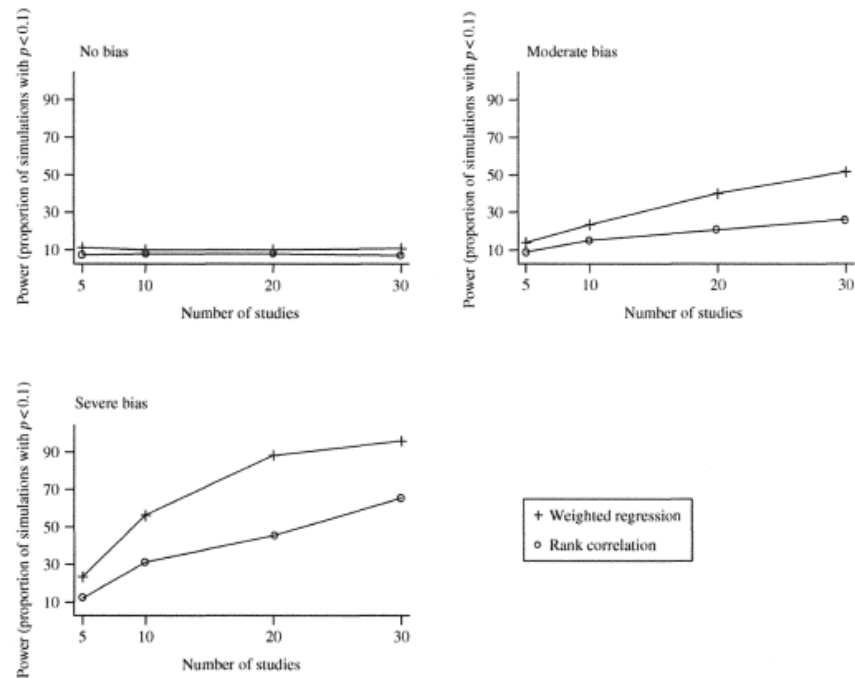


그림 7. 비뮴림 크기 및 포함되는 연구수에 따른
Begg 검정과 Egger 검정의 검정력 (Sterne et al., 2000)

<그림 7>과 같이 Begg와 Mazumdar의 순위상관 검정과 Egger의 선형 회귀검정은 funnel plot의 비대칭성을 검정하기 위해 사용될 수 있지만, Cochrane handbook에서는 사용을 권고하지 않는 것이다.

(3) 기타 통계모형

연속형 자료에서는 Egger 검정(Egger et al., 1997)이 사용될 수 있으나 오즈비(OR)로 측정된 이분형 자료에 있어서는 소규모 연구영향위 여부와 관계없이 수학적으로 logOR의 표준오차와 logOR의 크기가 연관되어 있기 때문에 위양성의 결과를 가져올 수 있다. 이 때문에 대안으로서 몇 가지 통계모형이 제안되었으며 <표 4>에 요약하였다.

표 4. 기타 통계 모형들 (Sterne et al, 2011)

출처	검정의 기본 방법
Tang et al., 2000	가중치가 부여된 N_{tot} 의 제곱근의 역수에 대한 치료효과 추정치의 선형 회귀
Macaskill et al., 2001 *	가중치가 부여된 $S \times F / N_{tot}$ 에서 N_{tot} 에 대한 치료효과 추정치의 선형 회귀
Deeks et al., 2005 *	가중치가 부여된 ESS의 제곱근의 역수에 대한 로그화된 오즈비의 선형 회귀 (이 때 ESS는 유효 표본크기(effective sample size)로써 $4N_E \times N_C / N_{tot}$ 을 의미)
Harbord et al., 2006 *	Egger가 제시한 방법의 수정버전으로 로그화된 오즈비에 대해 점수인 (O-E)와 점수의 분산인 (V)를 기반으로 함
Peters et al., 2006 *	가중치가 부여된 $S \times F / N_{tot}$ 에서 N_{tot} 의 역수에 대한 치료효과 추정치의 선형 회귀
Schwarzer et al., 2007 *	non-central hypergeometric 분포에서의 평균과 분산을 사용한 순위상관 검정
Rücker et al., 2008	관찰된 위험의 역사인 변환에 기초한 검정으로 연구 간 이질성을 명확히 모형화 함

N_{tot} : 총 표본크기

N_E and N_C : 치료군과 대조군의 크기

S: 양군 모두에서 발생한 사건의 총 수

$F = N_{tot} - S$

*오즈비를 대상으로 한 검정이나 다른 치료효과 측정치에 대해서도 적용가능할 수도 있음

(4) 통계적 모형사용 시 주의점

다음은 Cochrane group의 비돌림 방법 연구회(bias methods group)에서 출판비돌림 탐색을 위한 통계적 모형 사용 시 주의를 기울이도록 권고하는 사항들이다. (Sterne et al., 2011(b))

- Mean differences와 같은 연속형 결과변수의 경우, funnel plot 비대칭성 검정법으로 Egger(Egger et al., 1997)에 의해 제안된 검정을 사용할 수 있다. 보다 최근에 제안되고 있는 여러 검정 방법들의 장단점에 대한 공식적인 고찰은 없었고 이들 검정법 중 어떤 한 방법이 선호되는 근거도 현재까지는 없다. 연속형 자료에 초점을 맞추어 검정력을 연구한 경우는 없으나, 일반적으로 연속형 자료에서의 검정력이 이분형 자료에서보다 더 커지며 이 역시 포함된 개별연구가 10개 이상이어야 한다.
- Odds ratios와 같은 이분형 결과변수의 경우, 상당한 치료효과가 있을 때

Egger 검정법은 다른 방법과 비교하여 검정력은 유지되는 반면 로그 오즈비와 이의 표준오차 사이의 수학적 연관성이 일어날 수 있다 (위양성 시험결과 유도). Harbord(Harbord 2006)와 Peters(Peters 2006)가 제안한 검정 방법의 경우 이러한 연관성을 피할 수 있다고 알려져 있다. 그러나 위양성 결과는 연구 간에 상당한 이질성이 존재할 때도 일어날 수 있다.

- Rücker(Rücker 2008)의 연구에서 제시한 검정법은 상당한 치료효과가 있고 연구간 상당한 이질성이 존재하는 경우 모두에서 거짓양성 결과를 피할 수 있다고 알려져 있다. 경험적으로 연구간 이질성을 나타내는 변수 τ^2 가 0.1 이상인 경우 변량효과를 포함한 역사인함수 검정법만이 잘 작동함을 보여주고 있다. 그러나 이 검정법은 이질성이 없을 때 약간 보수적인 결과를 나타내며, 역사인함수 변환에 기초하므로 이의 해석이 덜 친숙하다. τ^2 가 0.1보다 작을 때 Harbord, Peters, Rücker 연구에서 제시한 방법을 사용할 수 있다.
- 상기의 방법들은 사후에 여러 방법으로 적용한 후 극단적으로 결과가 다르게 나오는 경우 해석이 어려울 수 있으므로 어떠한 방법을 사용하여 funnel plot의 비대칭성을 검정할 것인지는 사전에 제시하는 것이 좋다.
- 위험비 또는 위험차와 같은 이분형 결과변수, standardized mean differences와 같은 연속형 결과변수의 경우, 오즈비로 측정된 효과추정치보다는 funnel plot에서의 잠재적 문제점에 대한 연구가 덜 이루어졌으며 분명한 지침이 아직 없다.
- 위험차에 대한 메타분석은 일반적으로 효과의 측정 비율을 사용하는 메타분석보다 덜 적절한 것으로 간주된다. 유사한 이유로 위험차를 사용한 funnel plot은 잘 사용되지 않는다. 연구간 위험비(또는 오즈비)가 일정하다면, 소규모 연구들이 더 높은(혹은 낮은) 기저 위험도를 가지고 있을 때 위험차를 적용한 funnel plot은 비대칭적일 것이다.

4.1.1.3. 하위그룹 분석과 메타회귀분석

(1) 하위그룹 분석을 활용한 방법

메타분석을 활용하여 소규모 연구 영향을 확인하고자 할 경우 연구 대상수가 소규모인 연구와 대규모인 연구로 나누어 하위그룹 분석을 수행해 볼 수 있다. Nüesch et al. (2010)은 이를 확장한 메타분석을 제시한 바 있는데 이 소개하면 다음과 같다. 먼저 연구에 포함된 대상군의 수를 100명 미만인 연구와 100명 이상인 연구로 구분한 뒤 각각을 소규모 연구, 대규모 연구로 정의한다. 둘째, 개별 소규모 연구와 대규모 연구에서 치료 효과추정치를 추출하고 통합 추정치를 산출한 뒤 그 차이를 구한다. 셋째, 이 차이를 표준편차로 나눈 후 메타분석을 수행한다. 즉 이 값이 음수인 경우에는 소규모 연구가 대규모 연구에 비해 치료효과 추정치가 더 크고(소규모 연구가 대규모 연구보다 좋은 효과방향을 나타냄), 양수인 경우에는 소규모 연구가 대규모 연구에 비해 치료효과 추정치가 더 작음을 의미하므로 소규모 연구 영향을 탐색할 수 있게 된다. Nüesch 연구의 경우 메타분석에서 교호작용을 확인하기 위한 통계분석도 병행하였는데 여기에서 교호작용은 대규모 연구와 소규모 연구 간(strata) 효과추정치의 차이를 차이에 대한 표준오차로 나누었을 때의 z값으로 정의하였다. Nüesch는 역분산(inverse variance) 변량효과 모형을 활용하여 골관절염에서 적용되는 다양한 개별 치료 방법들에 대해 소규모 연구 영향 연구를 통해 메타분석의 결과가 왜곡될 수도 있다는 가능성을 제시하였으며, 이는 치료법의 표준화 혹은 통제가 비교적 어려운 보완대체요법에서 더 크게 나타남을 제시하였다(Nüesch et al, 2010).

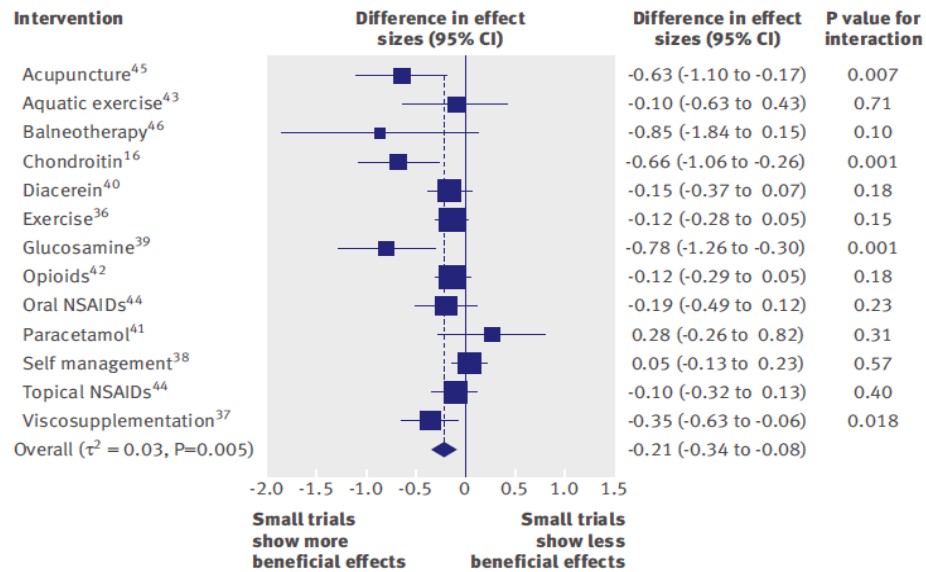


그림 8. 메타분석을 활용한 소규모 연구 영향 평가의 예
(Nüesch et al., 2010)

본 결과는 배정순서 은폐나 눈가림, ITT 분석과 같은 방법론적 요소에 대해 보정할수록 치료효과 추정치의 크기가 감소함에서도 알 수 있었다. 보정 전에는 소규모 연구가 -0.21 정도로 더 이득이 큰 것으로 나타났으나 방법론 요소에 대해 보정한 후에는 이 크기가 -0.12로 감소하였다. 이를 통해 저자는 소규모 연구와 대규모 연구의 치료 효과를 추정할 때 단순히 연구 크기에 대한 것만 고려하는 것뿐만 아니라 비뮴을 발생시킬 수 있는 다른 요인들도 동시에 검토하여야 함을 강조하고 있다.

	Difference in effect sizes		Variability† (P value)
	Difference* (95% CI)	P value	
Overall, crude	-0.21 (-0.34 to -0.08)	0.001	0.03 (0.005)
Adjusted for methodological component:			
Concealment of allocation	-0.16 (-0.27 to -0.06)	0.002	0.02 (0.06)
Blinding of patients	-0.21 (-0.33 to -0.09)	0.001	0.03 (0.010)
Intention to treat analysis	-0.12 (-0.21 to -0.02)	0.016	0.01 (0.18)

*Difference in effect size between 95 small and 58 large trials.
†Estimate of between meta-analyses heterogeneity variance (τ^2).

그림 9. 골관절염 연구의 메타분석에서 소규모 연구 영향의 추정치
(Nüesch et al., 2010)

저자는 본 결과를 모든 연구를 포함한 경우, 대규모 연구만을 포함한 경우,

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

그리고 표준오차가 0.1인 경우 - 즉, 비돌림이 매우 작은 경우 -에서 예측되는 치료효과 추정치도 분석하였다. 대규모 연구만을 포함하여 메타분석을 수행한 경우, 소규모 연구와 대규모 연구 모두를 포함한 경우에 비해 치료효과 추정치가 0에 가까워지거나 신뢰구간이 0을 포함하였다. 표준오차가 0.1인 경우 추정되는 효과값의 경우에도 추정치가 0에 가까워지거나 유의성이 사라졌다.

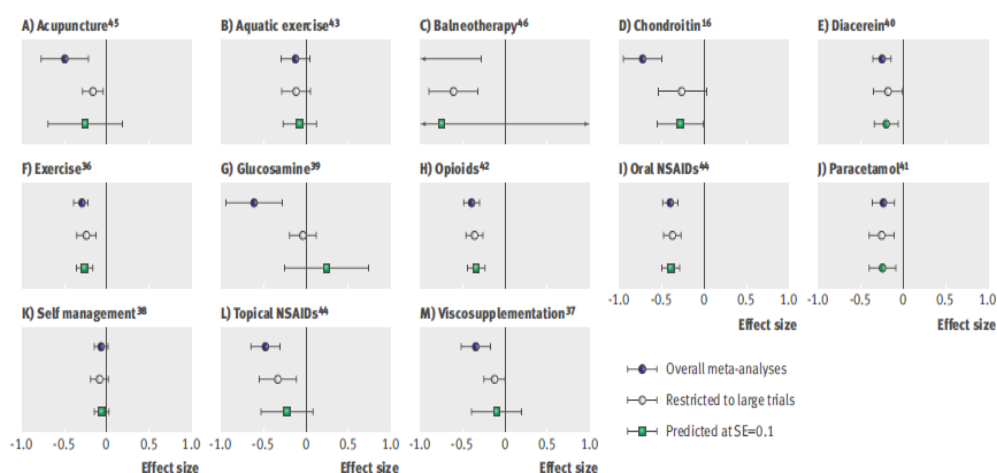


그림 10. 변량효과 모형을 통해 추정된 치료효과 크기(파란원: 모든 연구 포함 시; 흰색원: 대규모 연구만 포함 시; 초록네모: 표준오차가 0.1인 경우) (Nüesch et al., 2010)

이를 통해 저자는 소규모 연구 영향이 있다고 파악되는 경우 대규모 연구만 포함하여 메타분석을 수행하거나 대규모 연구에서 예측되는 치료효과 추정치를 통해 메타분석을 수행하는 것이 보다 타당한 결과를 나타낼 수 있을 것이라고 제시하고 있다.

(2) 메타 회귀모형(meta-regression)

메타 회귀분석은 일반적인 회귀 분석의 원리를 적용해 연구의 특성(설명변수)에 따른 치료효과 추정치(종속변수) 변화와의 관련성을 탐색해 볼 수 있는 방법이다. 설명변수가 한 개인 경우는 단순 메타 회귀분석, 둘 이상의 설명변수가 존재하는 경우 중메타 회귀분석이라고 한다. 중메타회귀 분석의 경우 공변량 존재 여부에 따라 분석을 달리 할 수 있다(Deeks et al., 2011).

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \varepsilon$$

y_i : i 번째 연구의 효과크기
 β_0 : 추정된 전체 효과크기
 $x_i(i=1,2,\dots,k)$: 연구의 다른 특성들
 ε : 연구간 변동

이러한 원리를 소규모 연구 영향을 확인하기 위해 적용할 수 있는데 이 경우 종속변수(일반적으로 치료효과 추정치)와 설명변수 - 연속형 자료의 형태로서의 연구 대상수 또는 범주형 자료의 형태로서의 연구 대상수(예. 100명 미만 연구; 100-500명 연구; 500명 초과 연구)-와의 관계를 통해 탐색해볼 수 있다. 이 경우 회귀계수인 β 는 funnel plot의 기울기가 된다. 기울기가 평행선에 가까운 경우 - 즉, 세로축에 수직인 경우 - 소규모 연구 영향의 가능성이 낮다고 볼 수 있다. Cochrane 통계방법 연구회(statistical methods group)는 포함되는 연구가 10개 이상인 경우에 한해 메타 회귀분석을 시행할 것을 권고하고 있다. 연구 대상수 이외에도 표준오차를 적용해 소규모 연구 영향을 탐색해볼 수 있는데 이러한 형태가 더욱 일반적이며 이러한 관점에서 Egger의 검정도 메타 회귀분석의 연장선상에 있다고 볼 수 있다.

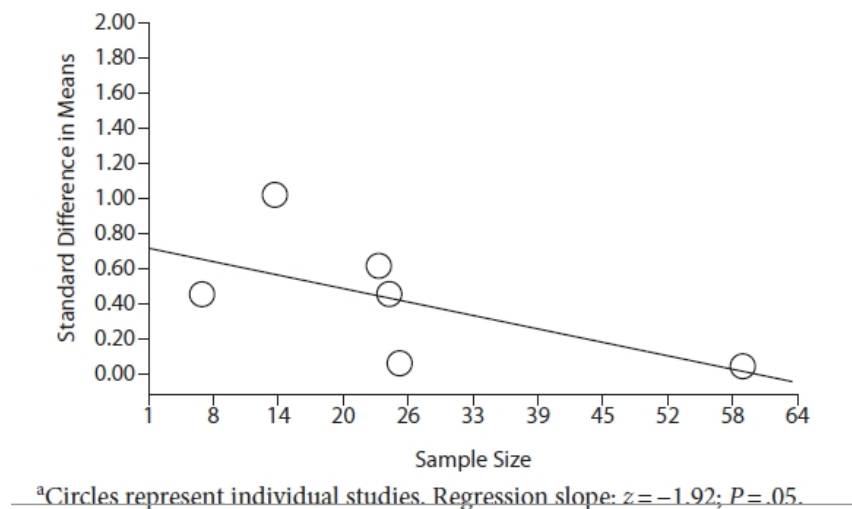


그림 11. 연구 대상수(연속형의 형태로서)에 따른 메타 회귀분석의 예 (Sarris et al., 2011)

4.1.1.4. 민감도 분석

(1) 고정효과 모형과 변량효과 모형을 이용

소규모 연구 영향을 확인하기 위해 민감도 분석 수준의 방법을 활용할 수 있는데 이는 고정효과 모형과 변량효과 모형을 모두 사용해 보는 것이다. 변량효과 모형은 고정효과 모형과는 달리 연구 간 이질성을 허용하기 때문에 소규모 연구(또는 표준편차가 큰 연구)에 가중치를 더 부여하고 대규모 연구에는 가중치를 덜 부여한다. 그렇기 때문에 고정효과 모형과 변량효과 모형에서 도출되는 치료효과 추정치는 다를 수 있으며 일반적으로 변량효과 모형에서의 신뢰구간이 넓어지므로 치료군과 대조군의 효과가 동일하다는 귀무가설이 받아들여질 가능성이 높아진다. 그러나 Poole은 (Poole et al., 1999) 변량효과 모형이 언제나 보수적인 결과를 도출하는 것이 아님을 밝혔다. 즉 변량효과 모형을 적용하였음에도 불구하고 신뢰구간은 넓어졌지만 오히려 치료가 유의하게 효과가 있는 것으로 결론이 뒤바뀔 수 있었다.

또한 소규모 연구들의 결과가 대규모 연구들의 결과와 체계적으로 다른 경우 변량효과 모형은 이러한 비돌림을 더욱 악화시킬 수 있으므로 주의해야 한다.

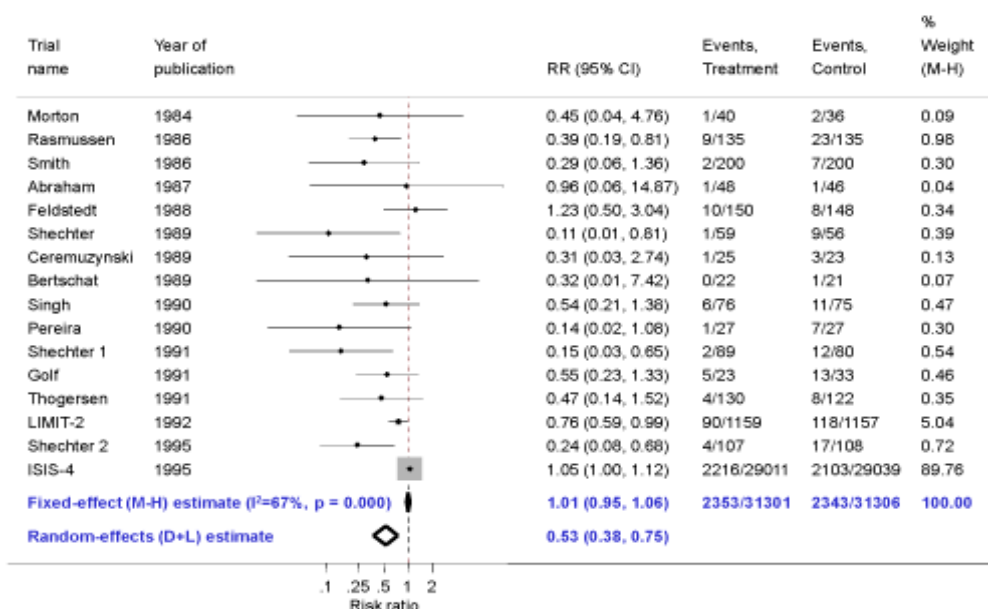


그림 12. 고정효과 모형과 변량효과 모형의 결과 비교
(Poole et al., 1999)

4.1.2. 출판비돌림 보정방법

출판비돌림의 가능성을 탐색해 보기 위해 민감도 분석을 수행하여 치료효과 추정치의 변화 정도를 살펴볼 수 있으며, 출판비돌림이 있다고 판단되는 경우 통계적 보정을 통해 참값 (true effect estimates)을 유추해 볼 수 있다. 각각을 소개하면 다음과 같다.

4.1.2.1. 민감도 분석

출판비돌림의 가능성을 탐색해 보기 위한 민감도 분석에는 절삭과 채움 방법 (trim-and-fill method)과 Failsafe N(또는 File-Drawer Number) 등의 방법이 있다.

(1) 절삭과 채움 방법(trim-and-fill method)

절삭과 채움 방법은 단순 순위기반 증대(augmentation) 기술로서, 출판된 연구만을 대상으로 - 연구가 결측된 상태에서의 - 치료효과를 추정하고, 결측된 연구의 수를 추정하여 이를 채워 넣었을 경우의 치료효과 추정치를 비교하는 방법이다 (Taylor et al., 1998; Duval et al., 2000). 그러나 이 방법은 출판비돌림을 발생시키는 기전(mechanism)에 대해 가정하는 바가 없으며, 단순히 funnel plot이 대칭이라는 강한 가정 아래에 수행되는 분석이다. 그러므로 절삭과 채움 방법에서 도출되는 치료효과 추정치가 참값이라는 보장이 없으며 민감도 분석 수준에서 해석이 가능하다는 점을 유의해야 한다. 또한 절삭과 채움 방법은 출판비돌림만을 가정하는 방법이므로 이외의 funnel plot 비대칭성의 요인을 설명할 수 없다. 절삭과 채움 방법을 다룰 수 있는 소프트웨어로는 Stata 및 메타분석에 특화된 소프트웨어 등이 있으며 RevMan에서는 수행할 수 없다. Stata의 경우 프로그램에 기본으로 절삭과 채움 방법에 대한 command가 존재하지 않으므로 ado 파일을 별도로 다운로드 받아 실행해야 한다.

(2) Failsafe N 또는 File-Drawer Number

Rosenthal은 Failsafe N을 계산함으로써 메타분석의 결과에 영향을 주는 출판비돌림을 평가하는 방법을 제안한 바 있다(Rosenthal et al., 1979).

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

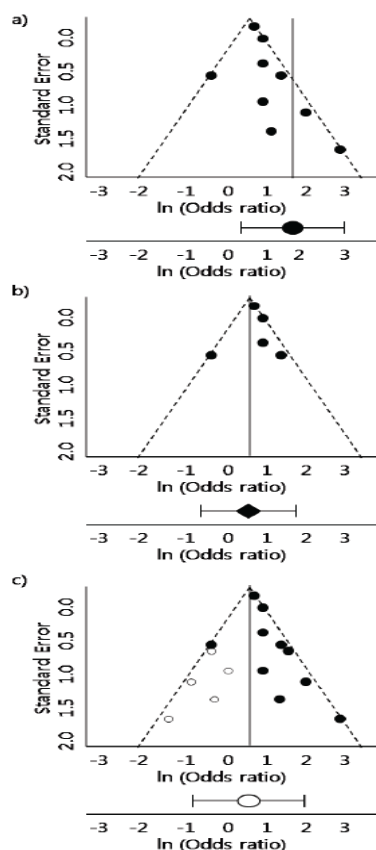


그림 13. 절삭과 채움 방법의 예

과(true effect)임을 가정한 상태에서 모형화된다. 소규모 연구영향의 원인이 출판비돌림임을 확인한 상태에서 사용할 수 있으며 최근 모의실험(simulation) 연구 및 황금기준(gold standard) 자료를 통해 연구방법 개발이 활발히 이루어지고 있다.

출판된 연구에 대한 메타분석의 효과추정치를 보정하는 방법으로는 회귀 기반(regression-based) 방법으로 접근하는 방법이 있다. 이는 출판된 문헌의 소규모 영향을 평가하는 funnel plot 상의 무한한 연구 크기(즉 표준오차가 0인 지점, funnel plot의 최상단)에서 연구 규모에 따른 비돌림이 없을 것이라는 가정에 의해, 회귀선이 funnel plot의 최상단에서 만나는 점이 효과추정치(pooled effect size)의 보정한 값이라고 할 수 있다(Moreno et al., 2009(b)).

(1) 이분형 자료에서의 모형적용

Moreno et al. (2009(a))는 소규모 연구 영향을 탐색하는데서 그칠 것이 아니라 소규모 연구 영향의 효과를 보정하여 값을 제시하는 것이 필요하다고 하

Failsafe N은 치료방법이 효과가 없거나 효과 여부를 증명할 수 없는 'negative' 연구 수를 의미하며 다시 말해 메타분석의 통계적 유의성이 0.05 이상으로 증가하는데 필요한 수를 의미한다. N이 큰 경우는 숨겨진 논문이 그렇게 많을 수는 없으므로 메타분석 결과가 의미 있다고 보며, N이 작은 경우는 적은 수의 논문을 추가함으로 쉽게 결과가 바뀌게 되므로 N이 작은 경우에는 메타분석 결과를 신뢰하기 어렵다고 볼 수 있다. 그러나 failsafe N은 평균 치료효과 추정치의 크기에 크게 의존하는 등의 제한점이 있어 최근에 권장되는 방법은 아니며 코크란 그룹에서도 추천하지 않고 있다.

4.1.2.2. 소규모 연구영향 모형 이용

소규모 연구영향 탐색 모형을 이용한 출판비돌림 보정은 통계적 모형(modeling)을 통해 참값(true effect estimates)을 추정하고자 하는 방법으로 소규모 연구영향이 0일 때의 효과추정치가 참효

며, 이분형 자료를 이용해 모형을 제시하고 어떤 모델이 적절할 것인지 모의실험을 통해 연구하였다. 이 연구에서는 회귀 기반 접근(regression-based approach)을 통해 출판비율에 대해 보정된 메타분석 값을 제시하고자 하였다.

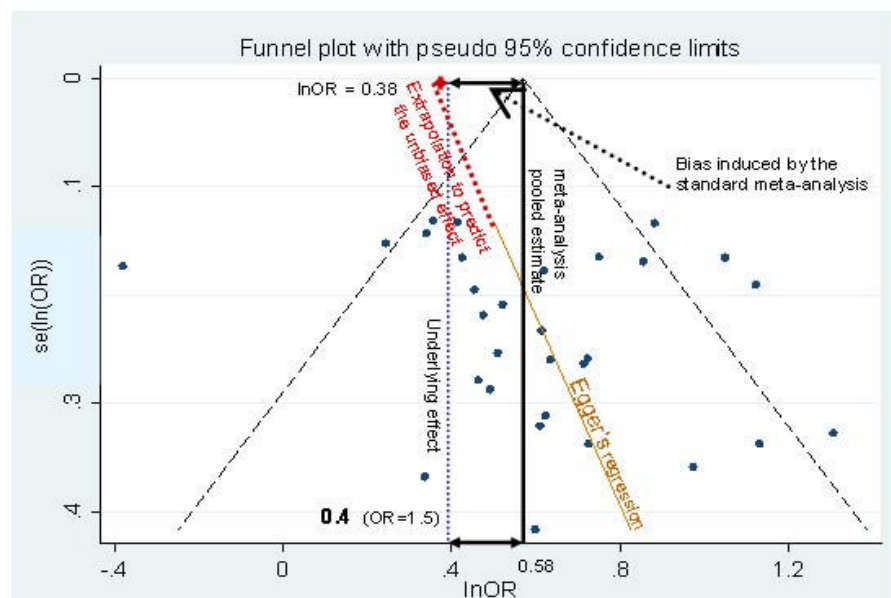


그림 14. 가상의 비대칭적인 자료를 이용한 funnel plot에서 회귀선 및 일반 메타분석 추정치 비교 개념도 (Moreno et al., 2009(b))

이 연구에서는 가상의 데이터를 설정하고 이를 다양한 회귀방법에 의해 모의 실험을 해보았다. 가상의 데이터는 이분형 자료로 보고된 비교 연구를 가정하고 효과추정치는 메타분석에 의해 logOR로 제시하였다. 이 연구에서 사용한 보정방법은 회귀모형을 기본으로 한 Egger 모형, Egger-variance 모형, Harbord 모형, Peters 모형 등 네 가지 모형과 일반적인 고정효과 모형, 변량 효과 모형 및 절삭과 채움 방법 등을 이용하여 보정 결과를 제시하였다. 이 중 회귀모형을 기본으로 한 네 가지 모형의 각각의 특징을 보기로 한다.

가) Egger 모형

공변량(covariate)으로 표준오차를 사용한 가중선형 최소자승회귀모형(weighted linear ordinary least squares regression model)과 같다고 볼 수 있다.

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

$$\gamma_i = \alpha + \beta \times se_i + \epsilon_i \quad \text{weighted by } \frac{1}{se_i^2} \quad \text{with } \epsilon_i \sim N(0, se_i^2 \times \phi) \quad (\text{Egger D-se})$$

γ_i : i번째 연구의 효과, se_i : i번째 연구의 표준오차

α : 보정된 효과추정치(adjusted pooled effect), β : 소규모 연구영향의 기울기

ϕ 는 회귀식에서 측정된 알 수 없는 분포모수(multiplicative dispersion parameter)으로 이분산성(heteroscedasticity)을 따른다. 여기에서 오류항(error term)의 개념은 분산의 배수의 형태를 취하고 있어서 오류항이 일반적인 회귀모형과는 조금 다르다. 따라서 다른 모형도 제시하였다.

$$\gamma_i = \alpha + \beta \times se_i + \epsilon_i \quad \text{weighted by } \frac{1}{se_i^2} \quad \text{with } \epsilon_i \sim N(0, se_i^2) \quad (\text{Egger FE-se})$$

변량효과 모형은 아래 식과 같다.

$$\gamma_i = \alpha + \beta \times se_i + \epsilon_i \quad \text{weighted by } \frac{1}{se_i^2 + \tau^2} \quad \text{where } \mu_i \sim N(0, \tau^2) \quad \epsilon_i \sim N(0, se_i^2) \quad (\text{Egger RE-se})$$

τ^2 : 연구간 변동(between-study variance)에 따른 분산

μ_i : 평균이 0인 일반오류항(normal error term)

나) Egger-variance 모형 (이하 Egger-var 모형)

Egger 모형을 변형시킨 것이다. 이 모형은 효과추정치와 분산이 선형관계가 있다는 가정이다. 반면에 Egger 모형은 효과추정치와 표준오차가 선형관계라는 가정이다.

$$\gamma_i = \alpha + \beta \times se_i^2 + \epsilon_i \quad \text{weighted by } \frac{1}{se_i^2} \quad \text{with } \epsilon_i \sim N(0, se_i^2 \times \phi) \quad (\text{Egger D-var})$$

$$\gamma_i = \alpha + \beta \times se_i^2 + \epsilon_i \quad \text{weighted by } \frac{1}{se_i^2} \quad \text{with } \epsilon_i \sim N(0, se_i^2) \quad (\text{Egger FE-var})$$

$$\gamma_i = \alpha + \beta \times se_i + \mu_i + \epsilon_i \quad \text{weighted by } \frac{1}{se_i^2 + \tau^2} \quad \text{where } \mu_i \sim N(0, \tau^2) \quad \epsilon_i \sim N(0, se_i^2) \quad (\text{Egger RE-var})$$

다) Harbord 모형

InOR과 표준오차간의 상관관계(correlation)를 줄이는 장점이 있다(이 둘의 상관관계는 소규모 연구 영향이 없을 때에도 비대칭이 나타나게 하는 이유가 된다).

$$\frac{Z_i}{V_i} = \beta + \frac{\alpha}{\sqrt{v_i}} + \omega_i \text{ weighted by } V_i \text{ where } \omega_i = \frac{\epsilon_i}{\sqrt{V_i}}$$

$$\text{var}(\omega_i) = \frac{\text{var}(\epsilon_i)}{V_i} = \frac{\sigma^2}{V_i} \text{ and thus } \omega_i \sim N(0, \frac{\sigma^2}{V_i} \times \phi)$$

Z_i : 효과추정치(efficient core)

V_i : Fisher의 정보 (i번째 연구의 귀무가설에서 계산된 Z 분포)

라) Peters 모형

연구간 효과(between-study effect)와 연구대상수 함수(a function of sample size)에 의해 가중치가 부여된 연구대상수의 선형관계에 의해 만들어 졌다. 이는 InOR과 varInOR의 구조적인 의존성(structural dependence)를 피할 수 있고, 다른 회귀모형에서 흔히 범하는 공변량(covariate)은 측정하고 오류(error)는 무시하는 오류를 피할 수 있다.

$$\gamma_i = \alpha + \frac{\beta}{a_i + b_i + c_i + d_i} + \epsilon_i \text{ weighted by } \left(\frac{1}{a_i + b_i} + \frac{1}{c_i + d_i} \right)^{-1}$$

$$\text{where } \epsilon_i \sim N(0, se_i^2 \times \phi)$$

α : 보정된 효과추정치(절편), β : 회귀식의 기울기

a : 치료군에서 결과(outcome)가 관찰된 대상자 수

b : 대조군에서 결과가 관찰된 대상자 수

c : 치료군에서 결과가 관찰되지 않은 대상자 수

d : 대조군에서 결과가 관찰되지 않은 대상자 수

가상의 데이터는 효과의 크기, 포함된 개별 연구의 수, 연구의 이질성 등에 따라 다양한 데이터 단위를 만들고 이에 대해 각각 출판비돌림이 없을 경우, 유의확률(p-value)에 따른 심각한 출판비돌림이 있을 경우, 유의확률에 따른 보통의 출판비돌림이 있을 경우, 효과추정치에 의한 심각한 출판비돌림이 있을 경우, 효과추정치에 따른 보통의 출판비돌림이 있을 경우 등 다섯 가지의 상황

을 설정하고 위에서 제시한 회귀방법과 고정효과 모형, 변량효과 모형, 절삭과 채움 방법 등에 의해 모의실험을 해보았다. 어떤 모형이 잘 작동하는지 평가하는 기준은 모형의 정확도(accuracy, bias), 정밀성(precision, variance), 그리고 포함범위확률(coverage probability, type I error rate) 등이었다. 정확도는 각 모형 별 모의실험 효과추정치와 실제 값과의 비교로, 정밀성은 평균제곱오차(Mean Square Error, MSE)로, 포함범위확률은 예측 효과의 95% CI 안에 실제 효과값이 있을 확률로 측정하였다.

모의실험 결과 이질성이 $I^2=50\%$ 이상 이고 OR이 증가하면 모든 방법이 잘 작동을 하지 않는 것을 알 수 있었다. 또한 Harbord 모형, Peters 모형과 Egger의 두 가지 모형(Egger D-se 모형과 D-var 모형)이 언제나 잘 작동하는 것은 아니지만 전반적으로 좋은 결과를 보여주었다. 그러나 개별 연구수가 적거나 이질성이 있는 경우 Harbord 모형과 Egger D-se 모형은 다른 두 방법에 비해 MSE에서 높은 값을 보여 주었다. 반면에 Peters 모형과 Egger D-var 모형은 약간 낮은 포함범위확률과 많이 낮은 MSE 값을 보여주었다. 이 때문에 연구자는 Peters 모형과 Egger D-var 모형을 추천하였다. 다만 큰 OR에 대해서는 Peter 모형이 더 잘 작동한다고 하였다.

이 모의실험에서는 이분형 결과변수(binary outcome), 특히 OR을 대상으로 하였다. 연속형 결과변수에 대해서는 Moreno가 실제 데이터를 가지고 추정해본 연구가 있다 (Moreno et al., 2009(b)).

(2) 연속형 자료에서의 모형 적용

연속형 자료에서의 모형 적용은 황금 기준 자료를 활용한 출판비돌림 보정에 대한 연구가 있는데 이는 FDA에 제출된 항우울제 연구(황금기준)와 실제 출판된 항우울제 연구를 비교한 것이다. 이 연구에서는 먼저 모든 항우울제에 대해 출판비돌림을 보정해보고, 그 다음으로는 개별 항우울제에 대해 출판비돌림을 보정하였다. 각각의 연구에 대한 설명은 다음과 같다.

가) 모든 항우울제

Moreno et al. (2009(b))는 선행연구에서 살펴본 Turner et al. (2008)의 연구자료를 바탕으로 FDA에 제출된 연구의 결론과 출판된 연구의 결론이 어떻게 다른지 추정하여 출판비돌림에 대해 추정하였고, 또한 출판된 연구의 값을 어떻게 보정하면 실제 FDA의 값과 유사해지는지 분석하였다. 출판비돌림에 대

한 탐색은 contour enhanced funnel plot을 이용하였고, 출판된 연구의 값을 보정하는 방법으로는 회귀 기반으로 접근하였다. 포함된 연구는 연속형 결과변수로 그 효과추정치를 보았는데 이를 보정하는 방법으로는 Egger et al. (1997)가 제한한 회귀모형의 2차방정식 형태를 사용하였다. 이는 효과추정치와 그것의 분산에 대해 선형관계가 있다고 가정한 것으로 이는 앞의 이분형 자료에서의 모형적용에서 살펴보았던 Egger-variance 모형과 같은 형태이다.

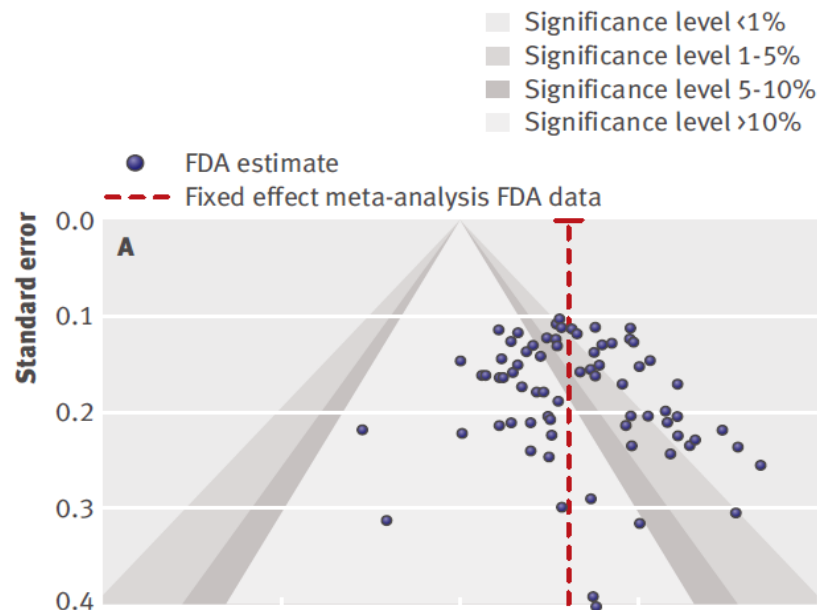


그림 15. FDA 데이터에서 연구 분포와 요약추정치
(Moreno et al., 2009(b))

연구 결과 우선 contour enhanced funnel plot에서 FDA 데이터는 통계적 의미 수준(significance level)이 5% 이상에 해당하는 등고선 안쪽에도 연구 분포되어 있어 대칭적인 분포를 보이는 것을 볼 수 있다(<그림 16> Egger 검정 $p=0.10$). 이 연구들의 요약추정치는 0.31(95% CI: 0.27-0.35)였다.

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

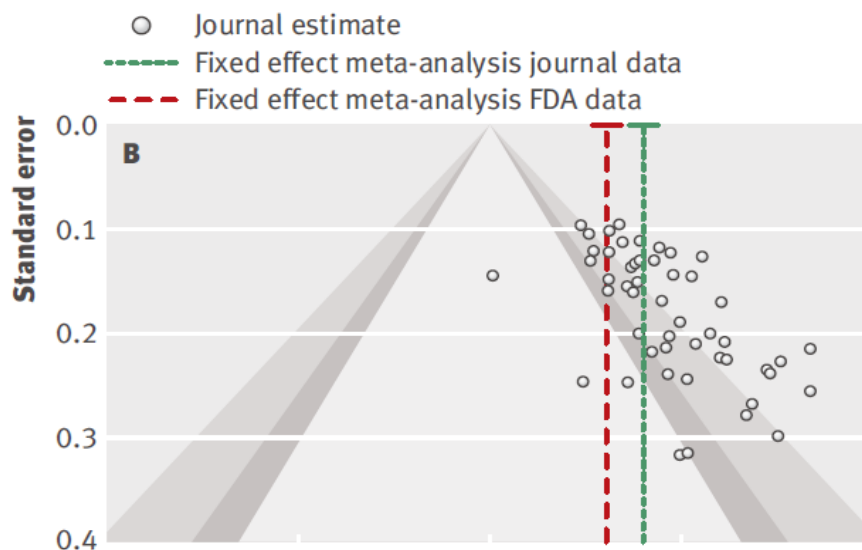


그림 16. FDA 데이터 요약추정치와 출판된 문헌의
데이터 요약추정치 비교
(Moreno et al., 2009(b))

반면에 출판된 문헌에 따른 메타분석의 요약추정치는 0.41(95% CI: 0.37-0.45)로 FDA 데이터에 의한 요약추정치 0.31보다 출판된 문헌의 요약추정치가 더 큰 것을 알 수 있었다. 또한, 출판된 문헌의 데이터는 대부분 5% 이하의 부분에 분포하고 등고선 아래의 5% 이상 되는 부분에는 거의 분포하지 않아 통계적으로 의미가 없는 연구는 출판되지 않는 경향을 볼 수 있었다.

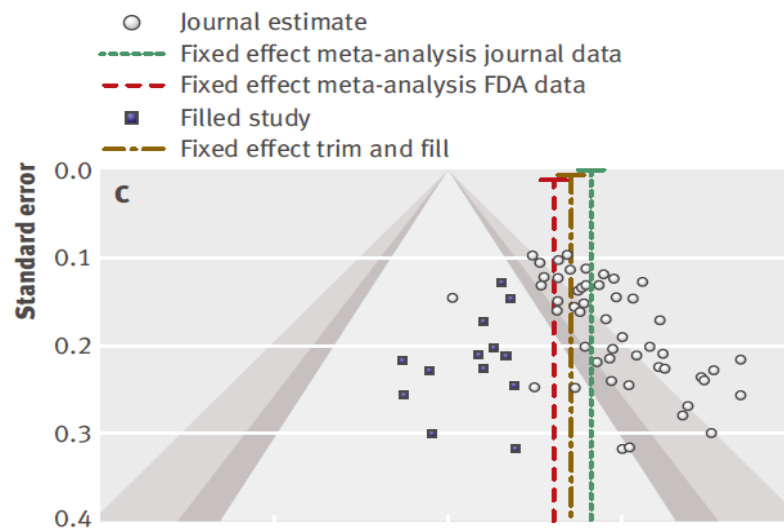


그림 17. 절삭과 채움 방법에 의해 추가된 연구를 포함한 요약추정치 추가
(Moreno et al., 2009(b))

절삭과 채움 방법을 사용하여 출판되지 않은 것으로 가정되는 18개의 연구를 추가하여 메타분석으로 요약추정치를 측정한 결과 0.35(95% CI 0.31-0.39)로 출판된 문헌의 요약추정치보다 FDA 데이터의 요약추정치에 가까운 값을 보였다(<그림 17>).²⁾

2) 절삭과 채움 방법으로 18개의 연구를 추가하였으나 실제로 FDA 데이터와 비교해보면 23개의 연구가 빠져있었다.

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

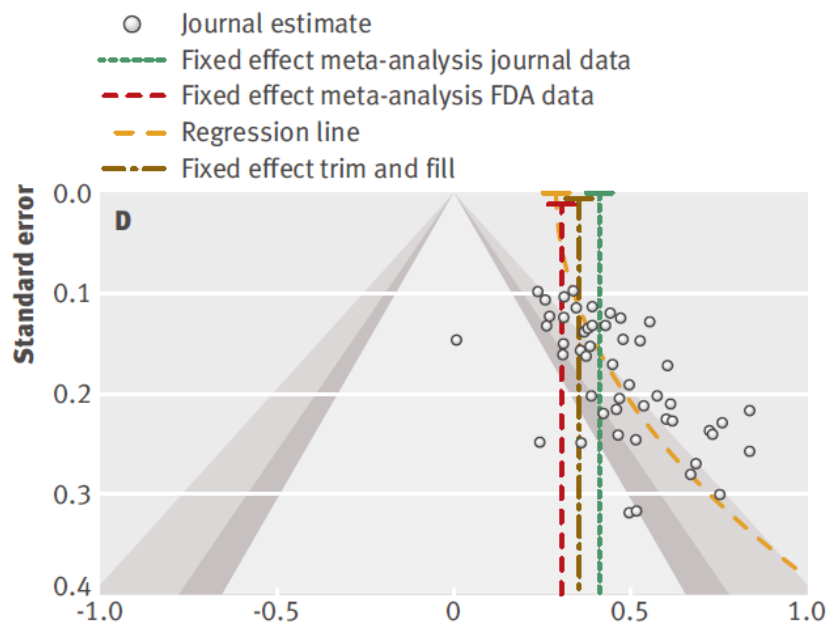


그림 18. Egger-variance 모형에 의해 보정된 요약추정치 추가
(Moreno et al., 2009(b))

출판된 연구를 바탕으로 회귀선을 그어 funnel plot의 천정부위까지 연장하여 맞닿은 부분(SE가 0이 되는 지점)에 해당하는 요약추정치를 측정한 결과 0.29(95% CI 0.23-0.35)에 해당하여 FDA 데이터에 의한 요약추정치인 0.31과 유사한 결과를 보였고 이는 절삭과 채움에 의한 요약추정치나 출판 데이터에 의한 요약추정치보다 훨씬 FDA 데이터에 가까운 값이다(<그림 18>).

이 연구 결과에 의하면 contour enhanced funnel plot은 출판비돌림을 탐색하는데 적절한 방법으로 보이며, 또한 연속형 자료에서 회귀 기반의 Egger-variance 모형에 의한 요약추정치 보정 방법은 FDA 데이터의 값에 근사한 요약추정치를 얻어낼 수 있음을 알 수 있다.

(2) 개별 항우울제

위에서 언급한 방법의 경우 모든 항우울제를 포함하여 분석한 결과이기 때문에 개별 항우울제에 대한 효과추정치에도 위 방법의 적용이 타당한지에 대해서도 연구가 수행된 바 있다. Moreno et al. (2011)은 고정효과 메타분석, 독립 회귀보정(independent regression adjustment), 그리고 베이지안 방법을 활용한 계층적 회귀 보정 모형(hierarchical related regressions adjustment model) 방법을 통해 개별 항우울제의 효과를 추정하는데 있어 출판비돌림의 영향을 분석하고 그 결과를 비교하였다. 독립회귀 보정 모형은 앞서 소개한 Egger-variance 방법을 통해 보정을 하는 방법이나 개별 항우울제의 경우 연구수가 적어 Egger-variance 방법을 통한 보정이 불완전할 수 있다는 제한점을 지닌다. 이를 극복하기 위해 Moreno는 베이지안 추론을 통해 다른 연구에서 strength를 빌려와 추가적인 출판비돌림 보정을 수행했으며 이를 계층적 회귀 보정 모형이라고 한다.

Moreno et al. (2011)은 약물 별로 FDA에 제출된 자료와 출판된 연구자료 각각에 대해 고정효과 메타분석과 독립 회귀보정, 계층적 회귀보정을 통해 출판비돌림을 보정한 치료효과를 도출하였으며 이를 서로 비교하였다. 상세한 내용을 소개하면 다음과 같다.

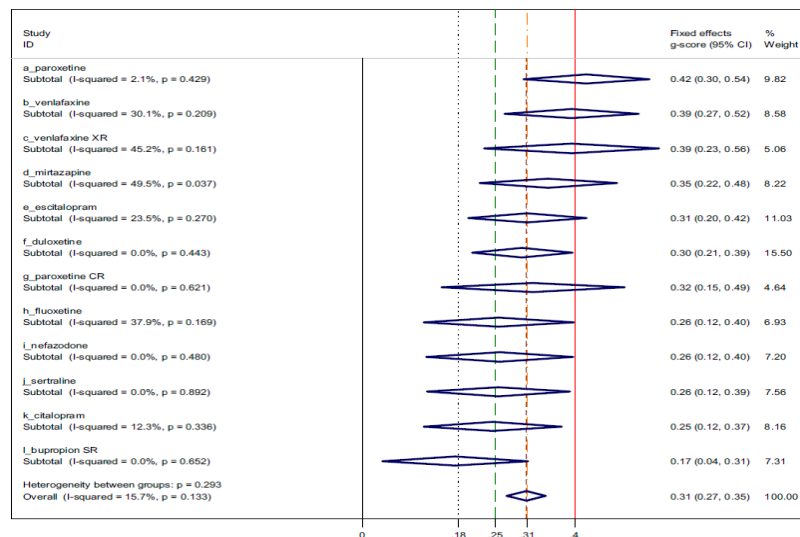


그림 19. FDA에 제출된 자료를 바탕으로 수행한 약물별 메타분석결과(고정효과 모형 적용) (Moreno et al., 2011)

가) 독립 회귀보정(independent regression adjustment)

독립 회귀 보정 방법은 모든 항우울제를 대상으로 했던 연구와 마찬가지로 Egger-variance 모형을 적용한 방법이다. 출판된 자료만을 대상으로 독립 회귀보정을 한 경우, 회귀 기울기가 약물에 따라 서로 상이했다 (이 때 점선으로 표현된 수직선은 출판된 자료만을 대상으로 수행한 고정효과 메타분석 결과임). 또한 독립 회귀 보정에 의한 치료효과 추정치가 고정효과 모형의 치료효과 추정치보다 작아진다. 즉, 출판된 연구만을 대상으로 메타분석을 수행한 경우 소규모 연구 영향으로 인해 고정효과 모형의 치료효과가 과대추정 되었다고 볼 수 있다. 그러나 이와는 반대로 보정한 치료효과 추정치가 고정효과 모형의 치료효과 추정치보다 큰 경우도 존재했다(붉은 원). 그러나 이러한 경우는 연구수가 매우 적다는 공통점을 가지고 있었다. 뿐만 아니라 보정 후의 불확실성이 매우 커짐을 확인할 수 있는 데 이를 통해 citalopram을 제외한 모든 약물에서 독립회귀 방식을 통한 보정방법에서는 보정 결과의 불확실성이 증가하며 이는 특히 연구 수가 적은 경우 더욱 문제가 될 수 있음을 제시하였다.

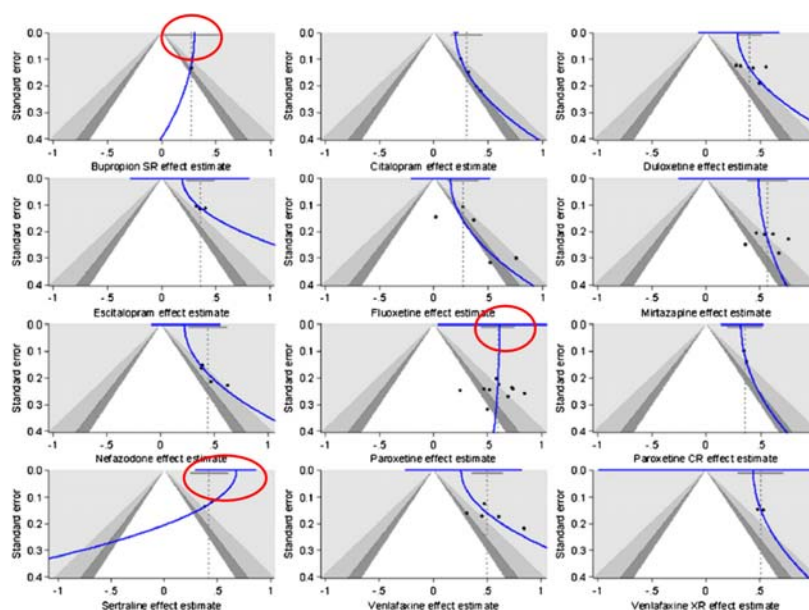


그림 20. 개별 항우울제에 대하여 출판된 자료만을 대상으로 하여 독립회귀 보정 시의 funnel plots (점선화된 수직선은 출판된 자료를 활용한 고정 메타회귀 분석 결과) (Moreno et al, 2011)

저자는 황금기준인 FDA 자료에 대해서도 동일한 방법을 적용하여 보았다. 그 결과 출판된 자료만을 바탕으로 독립 회귀 보정했을 때와 마찬가지로 회귀 기울기가 약물에 따라 서로 상이함을 알 수 있었다 (이 때 점선으로 표시된 수직선은 FDA 황금 자료만을 활용하여 수행한 고정효과 메타분석 결과임 - 황금기준). 그러나 이 때 고정효과 메타분석 결과는 황금기준 자료이므로 회귀 분석을 통한 출판비뮴을 보정한 결과와 차이가 나지 않는다는 가정을 만족해야 하나 이 경우에도 독립 회귀 보정에 의한 치료효과 추정치가 황금기준의 치료효과 추정치보다 작아지는 문제점이 발생하였다. 출판된 자료만을 대상으로 보정을 하였을 경우와 마찬가지로 황금기준의 치료효과 추정치보다 큰 경우도 있었다(붉은 원). 다만 12개 모든 약물에서 메타분석의 95% 신뢰구간이 보정 후의 신뢰구간에 포함되므로 크게 문제가 되지 않는다고 저자는 판단하였다. 그럼에도 불구하고 이러한 경우 넓은 신뢰구간 때문에 보정된 치료효과 추정치의 불확실성 문제에 부딪힐 수 있다는 한계점 역시 제시하였다.

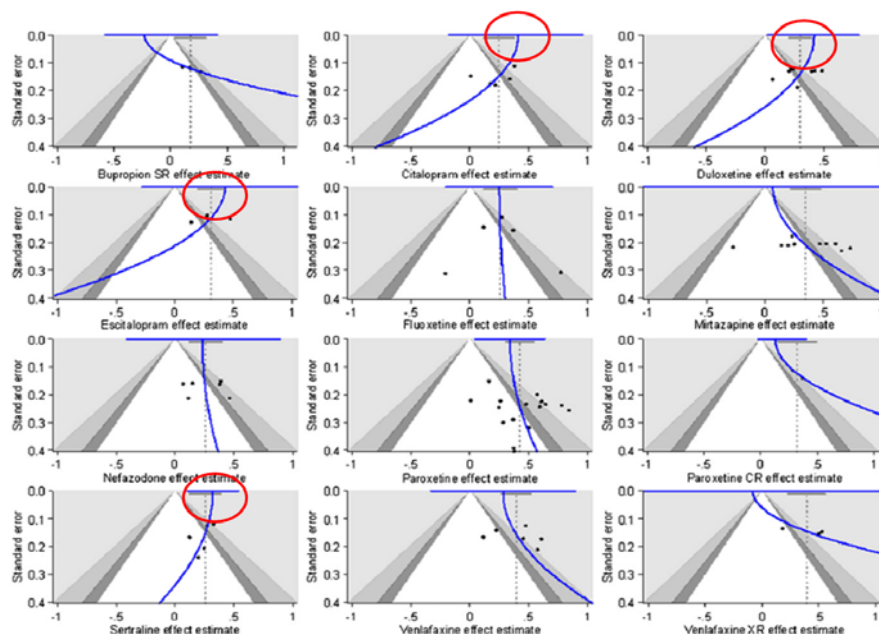


그림 21. 개별 항우울제에 대하여 FDA에 제출된 자료 모두를 대상으로 하여 독립회귀 보정 시의 funnel plots (점선화된 수직선은 황금기준 자료를 활용한 고정 메타회귀 분석 결과) (Moreno et al, 2011)

나) 베이지안 방법을 이용한 계층적 회귀 보정 모형 (hierarchical related regressions adjustment model)

계층적 회귀 보정 모형은 기존의 메타분석 결과에서 제공하고 있는 정보를 활용해 회귀선의 기울기에 대해 경험적 prior 정보를 도입하는 방법이다. 이 때 가정은 크게 세 가지가 있는데 다음과 같다. 첫째, 기울기는 소규모 연구영향을 설명하고 있다는 점이며(exchangeability), 둘째, 개별 약물에 대한 기울기는 동일한 계층 분포(hierarchical distribution)에서 변량효과(random effects)로 표본 추출되었다는 점이며 셋째, 다른 개별 약물을 통틀어서 확인되는 소규모 연구 경향(trends) - 여기서는 12개 항우울제 전체 - 의 정보를 동시에 빌려와 분석을 수행한다는 점이다.

베이지안 패러다임을 적용한 순서는 다음과 같다.

1단계 모형

$$y_{i,k} = \alpha_i \times \beta_k \times se^2_{i,k}$$

$$y_{i,k} \sim (d_{i,k}, var_{i,k})$$

$$var_{i,k} = se^2_{i,k} \times \phi \quad i = 1 \dots N_k, k = 1 \dots K$$

k: K개의 서로 다른 치료법

i: 개별 치료법 k에 대한 연구

$y_{i,k}$: k번째 치료법의 i번째 연구에 대한 효과 추정치

$se^2_{i,k}$: k번째 치료법의 i번째 연구에서 관찰되는 분산과 연관되어 있음

α_k : k번째 치료법에서 보정된 통합 효과 추정치

β_k : 회귀 기울기

2단계 모형(prior 분포 부여)

$$\beta_k \sim N(B, \tau^2_B)$$

$$\alpha_k \sim N(0, 1000)$$

$$\ln \phi \sim N(0, 1000)$$

$var_{i,k}$: 관찰된 분산($se^2_{i,k}$)과 dispersion 모수 ϕ 에서 비롯되는 결과물

ϕ : 무작위 수량(random quantity)이지만 모든 약물에 대해 동일하다고 가정되는 모수(여기서는 개별 약물에서의 이질성에 대한 모수를 추정하는데 있어 가용한 연구 수가 제한되어 있기 때문)

3단계 모형(변량효과 기울기에 대한 prior 분포 부여)

$B \sim N(0, 1000)$

$\tau_B \sim U(0, 10)$

B: 회귀 기울기 분포의 평균으로 회귀 기울기는 표준편차와 τ_B 와 연관되어 있음

τ_B : 기울기 간 이질성

연구간 이질성은 multiplicative dispersion component를 활용하여 모형화 하였으며 변량효과에서의 기울기는 hyperparameters 모두에 vague prior 분포를 적용함으로써 분석을 수행하였다.

출판된 자료만을 대상으로 수행한 고정효과 메타분석 결과와 계층적 연관 회귀 보정 결과를 비교 시 일단 독립 회귀 모형과는 다르게 회귀 기울기가 전체적으로 서로 비슷하다는 점을 알 수 있으며, 이를 통해 원래 주어진 개별 자료에도 비대칭에 대한 정보가 거의 없었다는 점을 확인할 수 있었다. (이 때 점선으로 표현된 수직선은 출판된 자료만을 대상으로 수행한 고정효과 메타분석 결과임). 특히 보정된 치료효과 추정치의 불확실성이 매우 감소한 것을 알 수 있으며, 고정효과 모형에서의 불확실의 크기와도 비슷함을 알 수 있다(<그림 22>).

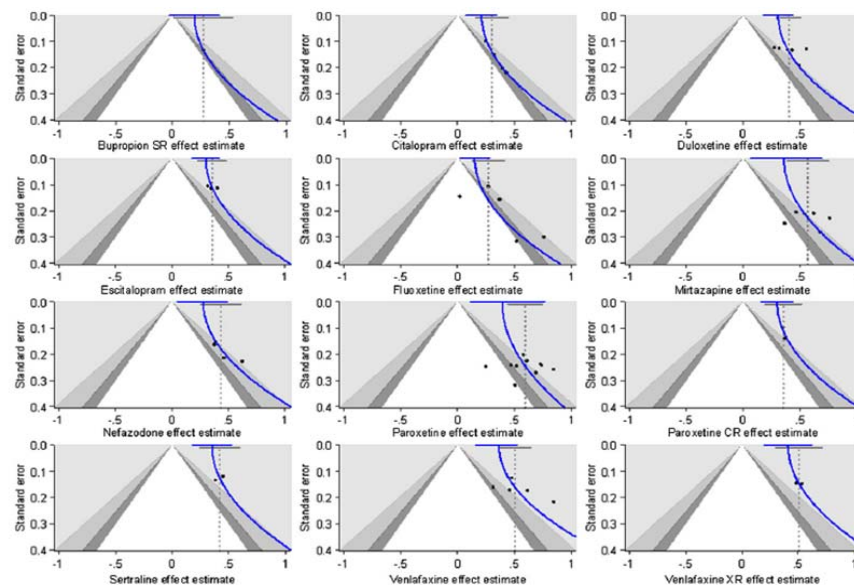


그림 22. 개별 항우울제에 대하여 출판된 자료만을 대상으로 하여 계층적 회귀 보정 시의 funnel plots (점선화된 수직선은 출판된 자료를 활용한 고정 메타회귀 분석 결과) (Moreno et al, 2011)

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

FDA에 제출된 비돌림 없는 자료만을 대상으로 계층적 연관 회귀 보정 시 마찬가지로 독립 회귀 모형과는 다르게 회귀 기울기가 전체적으로 서로 비슷하다는 점을 알 수 있으며 대부분 수직에 가깝다. 비대칭도 거의 없어 보이며 보정도 거의 되지 않았음을 알 수 있다 (이 때 점선으로 표시된 수직선은 FDA 황금 자료만을 활용하여 수행한 고정효과 메타분석 결과임 - 황금기준). 또한 보정 시의 신뢰구간이 고정효과 메타분석에서 도출된 신뢰구간을 모두 포함하고 있음을 알 수 있다. 불확실성은 약간 증가했는데 독립 회귀 보정모형에서 발생했던 매우 큰 불확실성이 크게 완화된 것을 확인할 수 있다(<그림 23>).

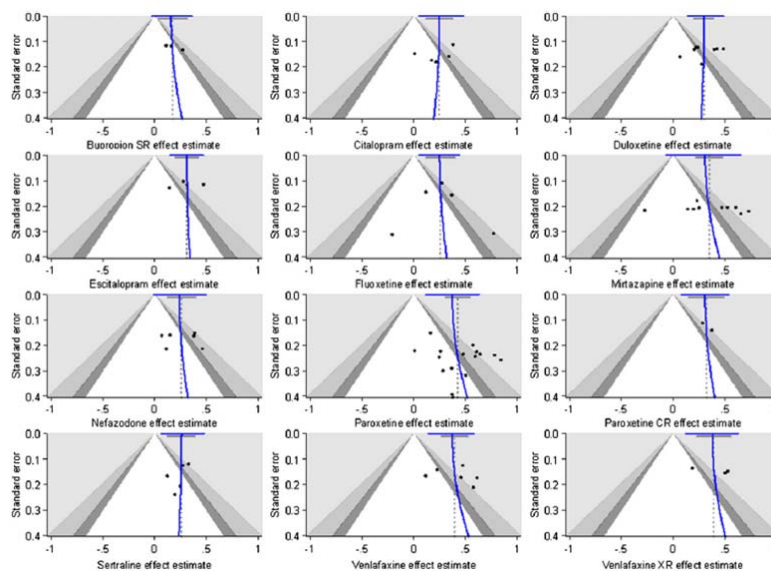


그림 23. 개별 항우울제에 대하여 FDA에 제출된 모든 자료를 대상으로 하여 계층적 회귀 보정 시의 funnel plots (점선화된 수직선은 황금기준 자료를 활용한 고정 메타회귀 분석 결과)(Moreno et al, 2011)

위의 연구를 통해 Moreno는 연구수가 적은 경우 외부 정보를 가져오는 베이저안 접근 방법을 활용해 출판비돌림을 보정하는 것이 유효함을 주장하였다. 그러나 실제 베이저안 접근 방법을 활용하기 위해서는 베이저안 프로그래밍의 과정이 필요하며 WinBugs와 같은 별도의 소프트웨어를 사용해야 한다.

4.2. 현황조사

4.2.1. 연구선정 결과

Lancet, JAMA, BMJ, NEJM에 2001-2010년에 출판된 체계적 문헌고찰을 검색한 결과 총 1,126개의 서지정보가 확보되었고, 초록과 제목 검토를 통해 메타분석을 수행하지 않은 548개를 1차 배제하였다. 그리고 남은 578개에 대하여 원문을 구득 및 검토하여 메타분석을 수행하지 않은 164개를 추가로 배제하였다.

남은 414개의 연구 중 중재법 메타분석이 아닌 8개, 주요 결과변수가 불명확한 6개, 메타분석에 무작위배정 비교임상시험연구 외 연구설계가 포함된 48개, 분석에 포함된 무작위배정 비교임상시험연구가 10개 미만인 182개를 제외하여 최종적으로 170개의 연구가 소규모 연구영향 및 출판비돌림 탐색 현황조사 대상으로 선정되었다(<그림 24>).

포함된 연구목록은 <부록 7.2>를 참고하도록 한다.

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

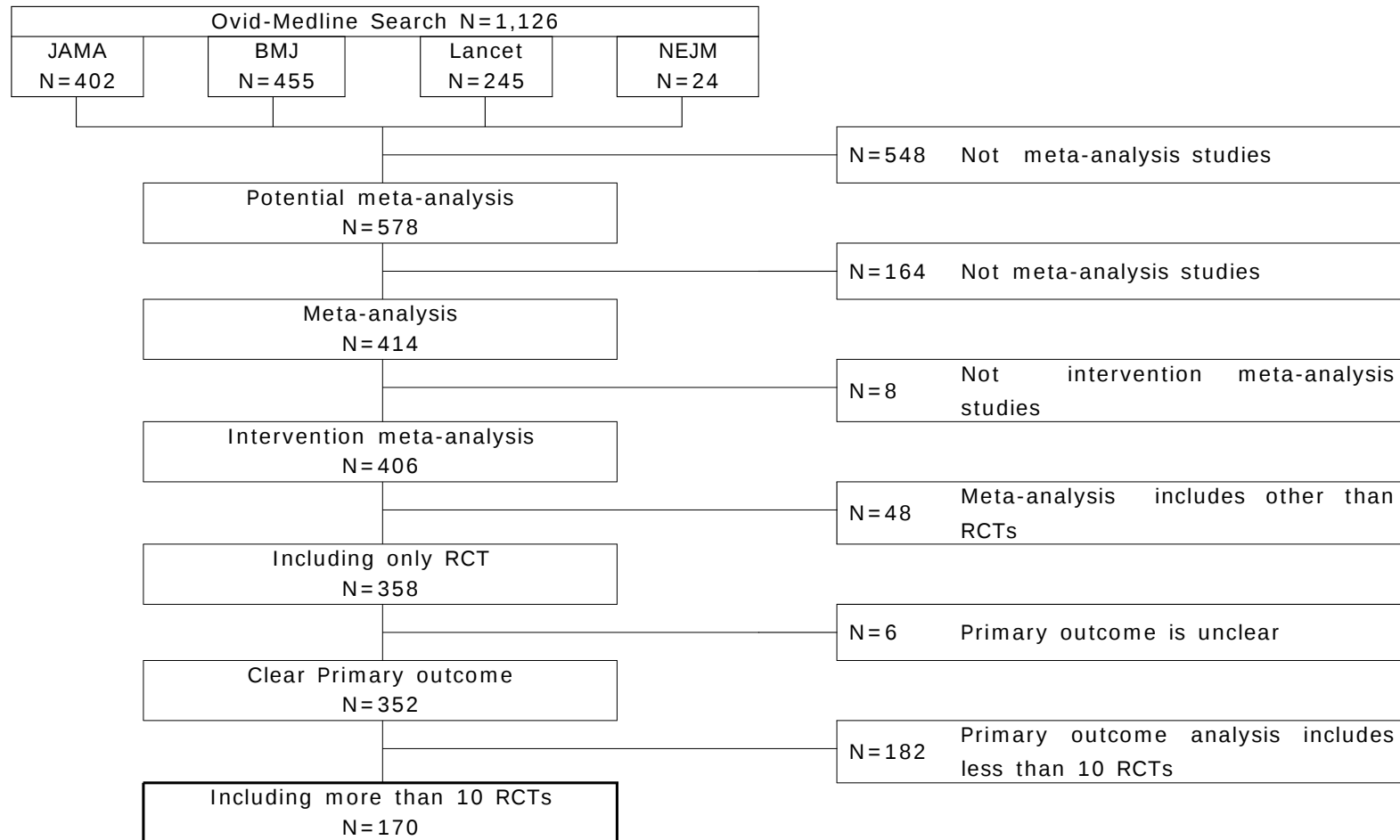


그림 24. 현황조사 대상연구 선정

4.2.2. 현황조사 결과

총 170개의 연구 중 이질성을 탐색한 연구는 154개(90.6%)이고 탐색하지 않은 연구는 16개(9.4%)로 대체적으로 메타분석 연구에서 이질성 탐색이 잘 시행되고 있었다(<그림 25>). 이질성을 탐색한 154개 연구들을 대상으로 어떤 탐색방법을 사용하였는지 관찰하고자 하였는데, 이들 중 3개의 연구에서 이질성 탐색 기준만 제시하고 탐색방법을 명시하지 않아 '불명확'으로 분류하였다.

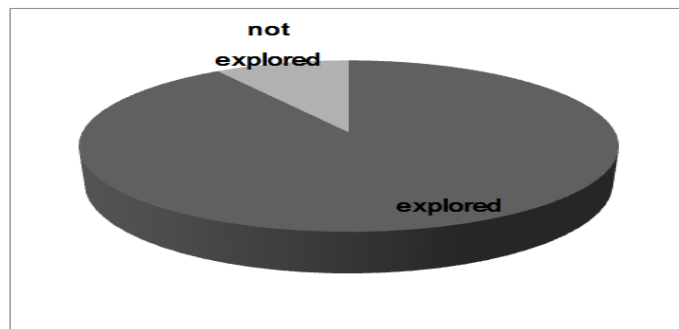


그림 25. 이질성 탐색여부

탐색방법이 불명확한 3개의 연구를 제외한 151개의 연구를 대상으로, 탐색방법별 사용빈도를 단독으로 사용되었는지 다른 것과 같이 사용되었는지 구분 없이 몇 개의 연구에서 사용되었는가를 살펴본 결과 Cochrane Q statistics가 총 120개(55.0%)의 연구에서 사용되어 가장 빈번하게 사용되었고 그 다음으로 I^2 가 91개(41.7%)의 연구에서 사용되었다. Breslow-Day 검정, tau-square, L'Abbe plot 등의 기타방법은 7개의 연구에서 사용되었다. (<그림 26>)

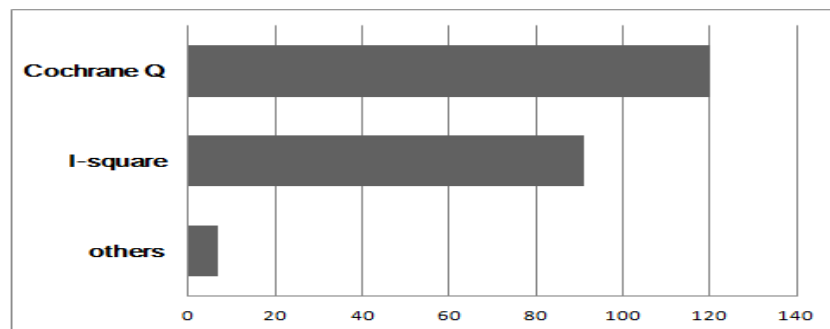


그림 26. 이질성 탐색방법별 사용빈도
(단독사용과 병행사용 구분)

단독으로 사용되었을 때와 다른 방법과 병행하여 사용되었을 때를 분리하여 사용빈도를

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

살펴보면, Q statistics와 I^2 를 같이 사용된 연구가 65개(43.0%)로 가장 많았고, 그 다음으로 Q statistics만 단독으로 사용한 연구가 53개(35.1%), I^2 만 단독으로 사용한 연구가 26개(17.2%)였다. Breslow-Day 등의 기타 방법이 단독으로 사용된 연구는 5개이고, Q statistics과 기타방법이 같이 쓰인 연구는 2개였다. (<그림 27>)

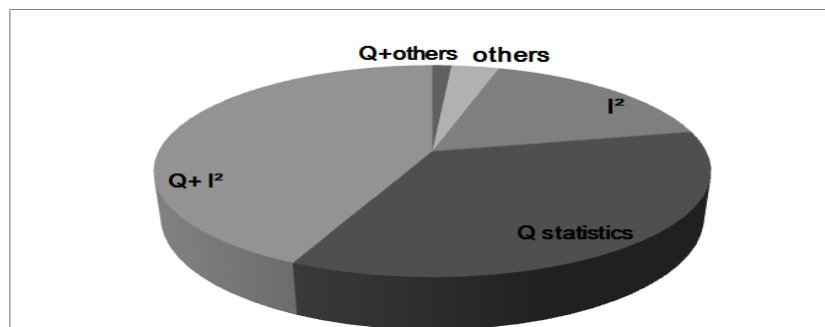


그림 27. 이질성 탐색방법별 사용빈도
(단독사용과 병행사용 구분)

출판비돌림 탐색여부를 보았을 때, 총 170개 연구 중에 82개(48.2%)에서 출판비돌림을 탐색하였고 88개(51.8%)에서 탐색하지 않아서 이질성 탐색보다는 원할하게 시행되고 있지 않았다(<그림 28>). 메타분석에 포함된 연구가 10개 미만이라 출판비돌림 가능성을 평가하지 않았다고 명시한 연구(1개)는 탐색을 한 것으로 간주하였고, 문헌검색을 충분히 포괄적으로 하였기 때문에 출판비돌림의 가능성이 없다고 기술한 연구(1개)는 탐색을 하지 않은 것으로 판단하였다.

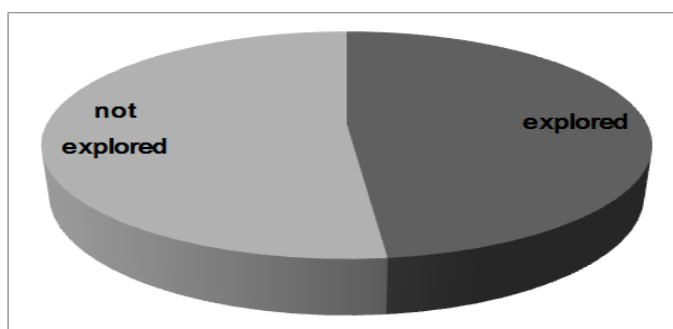


그림 28. 출판비돌림 탐색여부

출판비돌림 탐색 시 사용한 용어의 현황을 보고자 할 때, 문헌검색을 충분히 포괄적으로 수행하였다고만 기술하여 미탐색으로 분류된 10개 연구에서도 출판

비돌림 탐색 시 사용한 용어가 관찰 가능하였기 때문에 출판비돌림을 탐색한 82개의 연구에 더하여 총 92개의 연구에서 용어사용 현황을 관찰하였다.

92개의 연구 중에 publication bias를 단독용어로 사용한 연구가 82개 (89.1%)로 대다수를 차지하였고, publication bias와 기타 용어(e.g., funnel plot asymmetry, selection bias, small sample size bias)중 하나가 같이 사용한 연구는 3개였다. Small study effect를 단독으로 사용한 연구는 1개였으며, publication bias와 small study effect를 같이 사용한 연구와 두 용어와 기타 용어 중 하나를 같이 사용한 연구가 각각 1개 있었다. 나머지 4개에서는 기타 용어들만이 단독 혹은 병행하여 사용되었다.

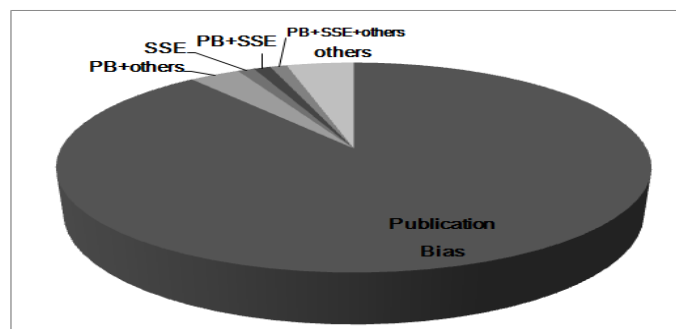


그림 29. 출판비돌림 용어사용 현황

PB: publication bias, SSE: small study effect

출판비돌림 탐색방법은 탐색을 수행한 82개 연구 중, 포함된 연구 수가 적어 수행하지 못하였다고 명시하여 탐색한 것으로 분류되어 탐색방법이 제시되지 않은 1개 연구를 제외한 총 81개 연구에서 조사되었다.

탐색방법별 사용빈도를 단독으로 사용되었는지 병행하여 사용되었는지 구분 없이 몇 개의 연구에서 사용되었는지를 살펴본 결과, funnel plot이 60개 (47.2%)의 연구에서 사용되어 가장 많이 사용되었고 그 다음 Egger 검정은 34개(26.8%)의 연구에서 사용되었다. 그리고 Begg 순위상관검정은 18개 (14.2%)에서 사용되었으며 file-drawer 검정, 절삭과 채움 방법 등의 기타 방법들이 14개의 연구에서 사용되었다(<그림 30>).

단순히 상관검정(correlation test), 회귀검정(regression test)이라고만 보고하여 명확한 탐색방법을 알 수 없는 것도 기타방법으로 분류되었다. 기타방법을 사용한 14개의 연구의 1개에서 특정연도를 기준으로 전후 연구의 출판현

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

황을 보는 잘못된 방법으로 탐색하였다.

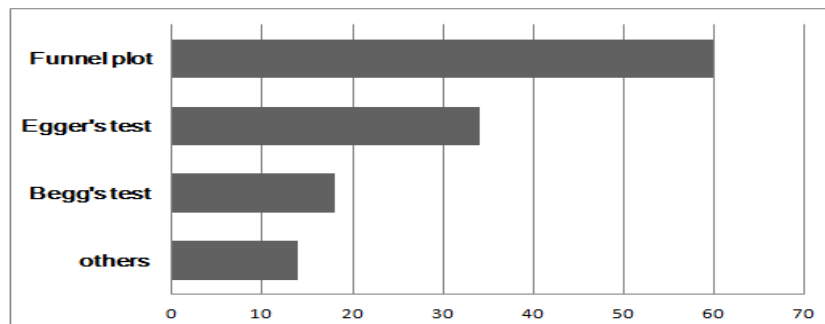
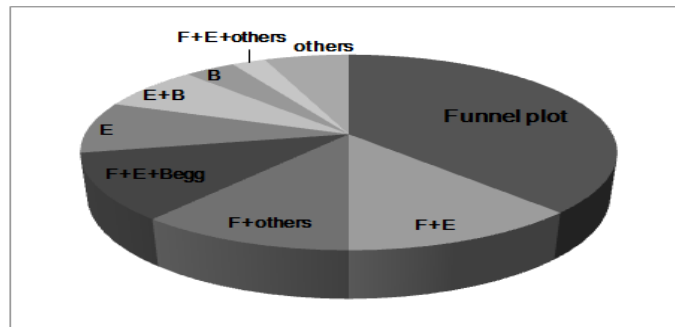


그림 30. 출판비돌림 탐색방법별 사용빈도
(단독사용과 병행사용 미구분)

단독으로 사용하였을 때와 병행하여 사용하였을 때를 구분하여 관찰하였을 때, funnel plot을 단독으로 사용한 경우가 연구가 31개(38.3%)로 가장 많았으며, 그 다음으로는 10개(12.3%)의 연구에서 funnel plot과 Egger 검정을 같이 사용하였다. Funnel plot, Egger 검정, Begg 순위상관검정 세 가지를 병행한 연구와 funnel plot과 file-drawer 검정, 절삭과 채움 방법 같은 기타 방법들을 병행한 연구는 동일하게 각각 9개(11.1%)였다.

Funnel plot과 같은 그래프를 이용한 시각적 조사방법 없이 통계적 검증만 한 연구에서는 Egger 검정만 수행한 연구가 7개(8.6%), Egger 검정과 Begg 검정을 같이 수행한 연구가 6개(7.4%)였다. Begg 순위상관검정만 수행한 연구는 3개(3.7%)였다. Funnel plot, Egger 검정, 기타방법 중 하나가 같이 사용된 연구도 2개 있었다.

그리고 5개 연구에서 기타 방법들이 단독 혹은 병행하여 사용되었으며, 앞서 언급했듯이 이 중 1개의 연구에서 출판비돌림 탐색을 위하여 한 가지 방법을 사용하였는데 잘못된 방법으로 판단하였다.



**그림 31. 출판비돌림 탐색방법별 사용빈도
(단독사용과 병행사용 구분)**

F: Funnel plot, E: Egger's test, B: Begg's test

170개 연구에 대한 현황조사표는 <부록 7.5>에서 확인할 수 있다.

4.3. 출판비돌림 보정

4.3.1. 메타분석 선정

출판비돌림 탐색 및 보정을 할 메타분석 선정을 위하여, 현황조사 대상으로 선정된 170개의 메타분석 연구 중 분석에 포함된 개별연구 단위의 자료를 추출할 수 없는 24개를 배제하였다. 남은 146개 메타분석 연구에 포함된 주요 결과변수에 대한 메타분석은 345개였으며 이 중 연속형 자료가 65개, 이분형 자료가 245개, 생존형 자료가 35개였다.

사전에 설정된 기준에 따라 출판비돌림 보정은 연속형 자료이면서 연구 간 이질성이 관찰되지 않은 17개의 메타분석을 대상으로 하였다. (<그림 32>)

포함 및 배제된 메타분석 목록은 <부록 7.3>와 <부록 7.4>를 참고하도록 한다.

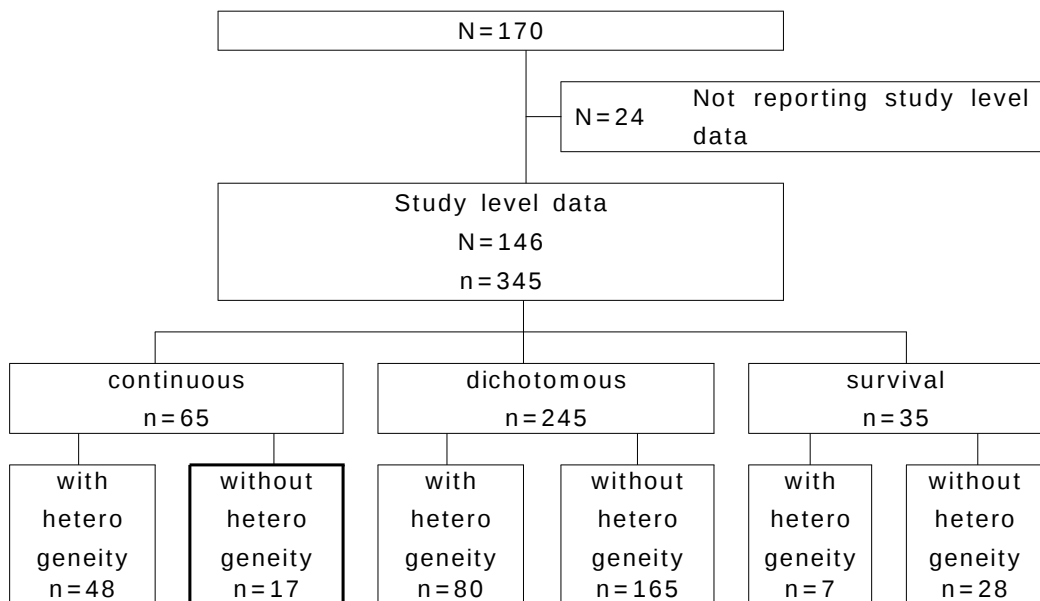


그림 32. 메타분석 선정흐름도

4.3.2. 자료 분석

연속형이면서 연구 간 이질성이 관찰되지 않은 17개의 메타분석에 대해 자료 분석을 수행하였다.

다음은 Hauser 2001 연구의 주요 결과변수 중 하나인 fatigue에 대한 메타 분석에 대하여 자료분석을 수행한 과정 및 결과이다.

4.3.2.1. 자료정리

추출된 자료를 분석에 용이하도록 정리하였다.

1) 저자의 출판비돌림 탐색현황

출판비돌림 탐색여부	탐색하였음
탐색방법	funnel plot, file-drawer 검정
탐색결과	출판비돌림 가능성이 낮음

2) 저자의 메타분석 결과: 효과추정치와 신뢰구간 추출

메타분석 모형	효과추정치	상한 신뢰구간	하한 신뢰구간
고정효과 모형	-0.13	-0.26	-0.01

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

3) 메타분석에 포함된 연구들의 효과추정치와 표준오차 추출

연구번호	효과추정치(SMD)	표준오차(SE) *
1	-0.78	0.321632
2	-0.87	0.332408
3	-0.20	0.314047
4	-0.21	0.317588
5	0.11	0.258408
6	0.04	0.254160
7	-0.02	0.421649
8	-0.15	0.338735
9	-0.15	0.140235
10	-0.70	0.339997
11	0.19	0.309374
12	-0.02	0.140013
13	-0.03	0.116673
14	-0.11	0.117338

*N, N₁, N₂, SMD로 계산하였음

4.3.2.2. 출판비돌림 탐색

1) Contour-enhanced funnel plot

추출된 메타분석에 포함된 연구들의 효과추정치와 표준오차를 이용하여 Stata 12에서 contour-enhanced funnel plot을 그려보았다.

confunnel SMD SE, noshadedregion,

contour-enhanced funnel plot 생성
통계적 유의성 구간에 명암은 제외

extraplot(function (-0.13), horizontal range(0 0.421649) lc(green)
lw(medthick) lpattern(dash_dot))

효과추정치에 대한 함수 생성
함수값은 보고된 효과추정치
함수범위는 0에서 표준오차의 최고값으로 함
함수 선의 색깔, 두께, 패턴지정

|| function (0), range(-0.26 -0.01) lc(green) lw(medthick)
lpattern(dash_dot))

효과추정치의 신뢰구간에 대한 함수 생성
함수값은 0으로 함

범위는 신뢰구간의 상한값과 하한값

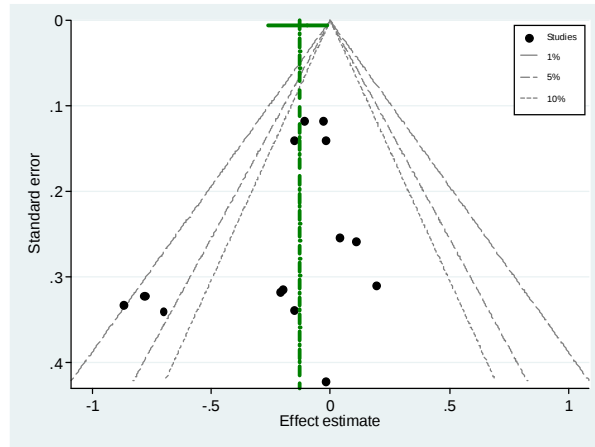


그림 33. Contour-enhanced plot
(예시: Hauser et al., 2001, fatigue)

생성된 contour-enhanced funnel plot을 보고 효과추정치를 기준으로 좌우가 대칭적으로 연구가 분포되어 있는지 시각적으로 조사하였으며, 비대칭성이 관찰된 경우 비어있는 구간의 연구방향성과 통계적 유의성을 판단기준으로 출판비율로 인하여 비대칭성이 발생한 것인지 살펴보았다.

그 결과 연구분포의 비대칭성이 관찰되었으며, 치료의 효과가 낮은 부분과 통계적 유의성이 낮은 구간이 비어있으므로 비대칭성이 출판비율에 의해 발생되었을 가능성이 있다고 판단하였다.

2) Egger 검정

추출된 메타분석에 포함된 연구들의 효과추정치와 표준오차를 이용하여 Stata 12에서 Egger 검정을 수행하였다.

metabias SMD SE, egger graph

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

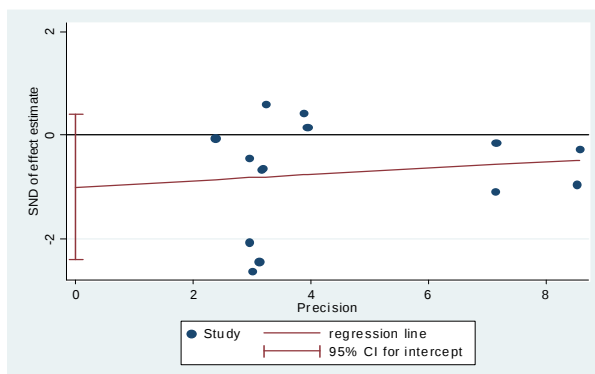


그림 34. Egger 검정 그래프
(예시: Hauer et al., 2001, fatigue)

Egger's test for small-study effects:

Regress standard normal deviate of intervention
effect estimate against its standard error

Number of studies = 14

Root MSE = 1.048

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	.0597262	.1289662	0.46	0.652	-.221267	.3407194
bias	-.9906619	.6454	-1.53	0.151	-2.396868	.415544

Test of H0: no small-study effects

P = 0.151

그림 35. Egger 검정 결과
(예시: Hauser 2001 et al., fatigue)

그래프와 회귀함수의 y절편이 0에서 떨어진 정도를 관찰한 결과, y절편 값은 -0.99(-2.40 0.42)로 시각적으로도 수치상으로도 y절편이 0에서 확실히 떨어져 있었으며, 신뢰구간이 0을 포함하고 있지만 신뢰구간이 넓은 편이기 때문에 y절편이 0을 지날 가능성은 여전히 낮았다.

이에 대한 통계적 검정결과는 $p=0.151$ 로 $p=0.10$ 을 기준으로 하였을 때 y절편이 0을 지난다는 귀무가설을 기각하지 못하였지만, 경계값이고 신뢰구간이 넓어서 검정력이 떨어졌을 수 있다.

따라서 시각적 조사와 통계적 검정결과를 종합하였을 때 소규모 연구영향을 가능성을 배제할 수 없으며 출판비돌림의 가능성도 배제할 수 없었다.

3) Begg 순위상관검정

추출된 메타분석에 포함된 연구들의 효과추정치와 표준오차를 이용하여 Stata 12에서 Begg 순위상관검정을 수행하였다.

```
metabias SMD SE, begg
```

```
Begg's test for small-study effects:
Rank correlation between standardized intervention effect and its standard error

      adj. Kendall's Score (P-Q) =      -33
      Std. Dev. of Score =      18.27
      Number of Studies =       14
              z =      -1.81
      Pr > |z| =      0.071
              z =      1.75 (continuity corrected)
      Pr > |z| =      0.080 (continuity corrected)
```

그림 36. Begg 순위상관검정 (예시: Hauser et al., 2001, fatigue)

Begg 순위상관검정 그래프의 연구분포가 대칭적인지 통계적 검정결과를 관찰한 결과, $p=0.071$ 로 $p=0.10$ 을 기준으로 하였을 때 그래프가 대칭적이라는 귀무가설을 기각하였다. 따라서 소규모 연구영향이 관찰되었으며 출판비돌림의 가능성도 있다.

4.3.2.3. 출판비돌림 보정

1) Egger-variance 회귀모형

Egger-variance 회귀모형을 이용하여 출판비돌림이 없는 상태에서의 효과크기인 참효과(true effect)를 추정하였다.

$$y_i = \alpha + \beta \times se_i^2 + \varepsilon_i \quad \text{weighted by } \frac{1}{se_i^2} \quad \text{with } \varepsilon_i \sim N(0, se_i^2 \times \phi)$$

y_i : i 번째 연구의 효과, se_i^2 : i 번째 연구의 분산

α : 보정된 효과추정치(adjusted pooled effect), β : 소규모 연구영향의 기울기

ϕ : 알 수 없는 분포모수(multiplicative dispersion parameter)

* $\beta=0$ 일 때의 효과(y), 즉 α 값 추정

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

추출된 메타분석에 포함된 연구들의 효과추정치와 표준오차를 이용하여 Stata 12에서 Egger-variance 회귀모형을 통한 보정을 수행하였다.

```
gen SE_sq=SE^2
regress SMD SE_sq [aweight=1/(SE_sq)]
```

```
. regress SMD SE_sq [aweight=1/(SE_sq)]
(sum of wgt is 3.5062e+02)
```

Source	SS	df	MS			
Model	.110263195	1	.110263195	Number of obs =	14	
Residual	.519465561	12	.043288797	F(1, 12) =	2.55	
Total	.629728756	13	.048440674	Prob > F =	0.1365	
				R-squared =	0.1751	
				Adj R-squared =	0.1064	
				Root MSE =	.20806	

SMD	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
SE_sq	-2.228036	1.39603	-1.60	0.136	-5.269723	.8136515
_cons	-.0296493	.0787357	-0.38	0.713	-.2011997	.1419011

그림 37. Egger-variance 회귀모형을 통한 보정결과
(예시: Hauser et al., 2001, fatigue)

분석 결과, α 는 -0.0296493(95% CI: -0.2011997 0.1419011)로 추정되었고 β 는 -2.228036(95% CI: -5.269723 0.8136515)로 추정되었다.

2) 보정 전후 효과추정치 변화 관찰

출판비돌림이 보정된 참효과 α 값이 저자가 보고하고 있는 보정 전 효과추정치에서 달라졌는지, 달라졌다면 치료의 효과가 증가하는 방향인지 감소하는 방향인지, 달라진 효과추정치에 의하여 유의성에 대한 연구결론이 바뀌게 되는지를 조사하기 위하여 Stata 12를 이용하여 contour-enhanced funnel plot에 Egger-variance 회귀곡선을 반영해 보았다.

```
confunnel SMD SE, noshadedregion,
```

```
extraplot(function (-0.13), horizontal range(0 0.421649) lc(green)
lw(thick) lpattern(dash_dot)
|| function (0), range(-0.26 -0.01) lc(green) lw(thick)
```

```
lpattern(dash_dot))
```

```
|| function (-0.0296493*x^2+-2.228036), horizontal range(0  
0.421649) lc(orange) lw(thick)
```

Egger-variance 회귀모형에 대한 함수생성 (α , β 값 사용)
함수 선의 색깔과 두께 지정

```
|| function (0), range(-0.2011997 0.1419011) lc(orange) lw(thick))
```

α 값의 신뢰구간에 대한 함수생성
함수값은 0으로 함, 선이 겹쳐서 잘 보이지 않는 경우 0.05 등으로 할 수 있음

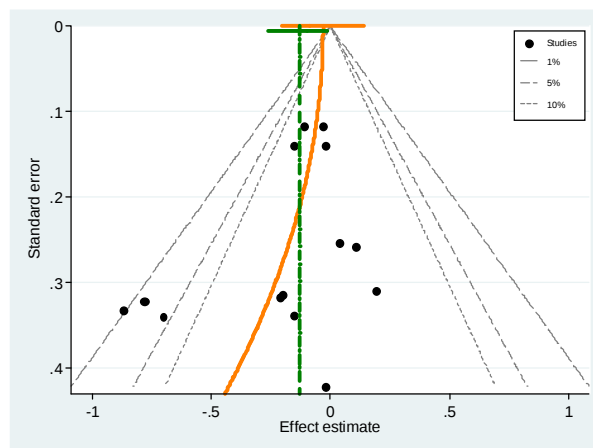


그림 38. Egger-variance 회귀곡선 (예시:
Hauser et al., 2001, fatigue)

두 효과추정치의 신뢰구간이 많이 겹치기 때문에 효과추정치가 유의하게 바뀌지는 않았으나 출판비돌림 보정 후 $-0.13(95\% \text{ CI: } -0.26 \text{ } -0.01)$ 에서 $-0.03(95\% \text{ CI: } -0.20 \text{ } 0.14)$ 로 치료의 효과가 감소하는 방향으로 이동하였다. 또한 신뢰구간이 0을 포함하게 되어 더 이상 치료의 유의한 효과에 대하여 결론을 내릴 수 없게 되었다.

위와 같은 방식으로 17개 결과변수에 대하여 출판비돌림 탐색 및 보정을 시행하였으며 <표 5>로 제시된 자료분석표 양식에 따라 정리하였다. 출판비돌림 탐색 및 보정 결과는 <표 6>에 정리되어 있다.

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

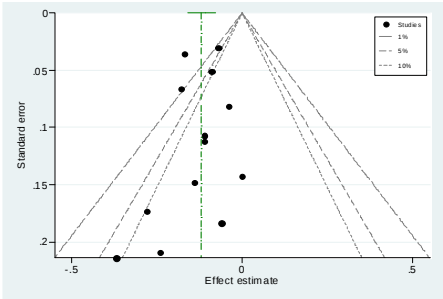
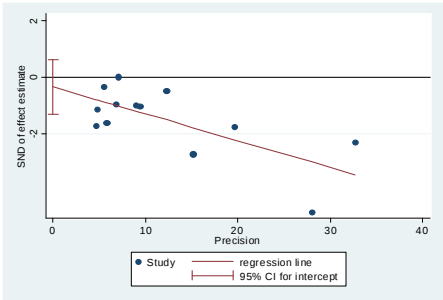
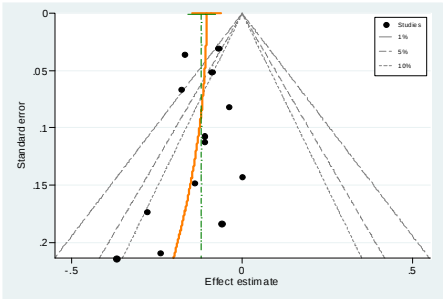
표 5. 자료분석표 (양식)

저자 출판연도, 메타분석이 수행된 결과변수 명

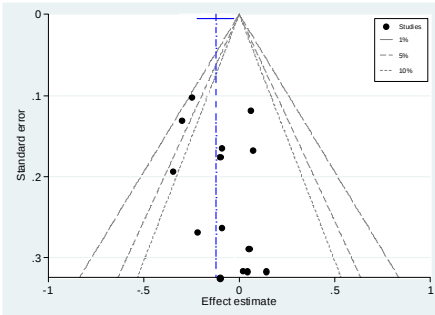
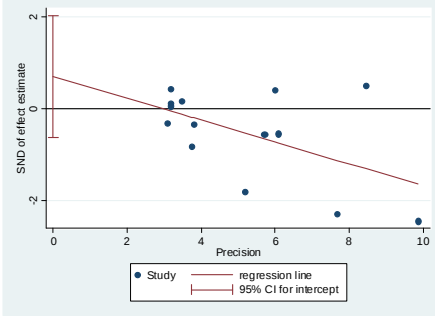
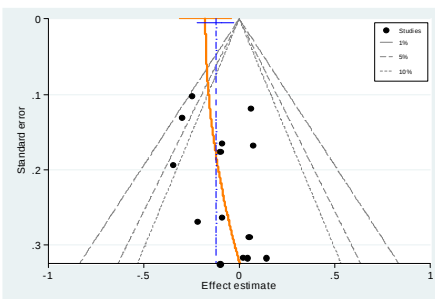
원문저자에 의한 출판비돌림 탐색		
원문저자에 의한 출판비돌림 탐색	탐색여부	예시: 탐색하였음
	탐색방법	예시: funnel plot, Egger 검정법, Begg 검정법
	탐색결과	예시: 출판비돌림 가능성이 낮은 것으로 판단됨
Contour-enhanced funnel plot	- 가로축은 표준오차, 세로축은 효과크기로 하여 그림을 제시하였음 - 비대칭성 여부 판단에 도움이 될 수 있도록 원문저자가 보고한 효과크기를 사용한 모형 및 95% 신뢰구간과 함께 제시하였음	그림을 통한 시각적 사결과를 기술하였음
Egger 검정	- 가로축은 연구정밀도, 세로축은 효과크기로 하여 Egger의 funnel plot을 회귀선과 함께 제시하였음 - y절편에 대한 검정결과(p값)을 제시하였음	그림에 대한 시각적 조사 및 검정결과를 유의수준 0.10 기준으로 판단하여 기술하였음
Begg 순위상관검정	검정결과를 p값으로 제시하였음	검정결과를 유의수준 0.10 기준으로 판단하여 기술하였음
출판비돌림 보정	- Egger variance 회귀곡선이 반영된 contour-enhanced funnel plot 그림을 제시하였음 - 원문저자가 보고한 효과크기와 보정 후 추정된 효과크기 및 95% 신뢰구간을 제시하였음	보정 전후 효과추정치 변화의 크기 및 방향성에 대한 해석을 제시하였음

표 6. 자료분석표 (17개 메타분석)

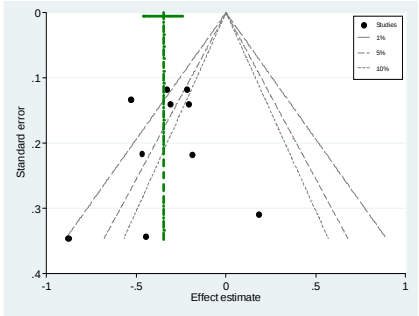
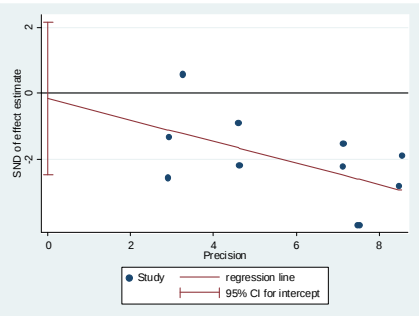
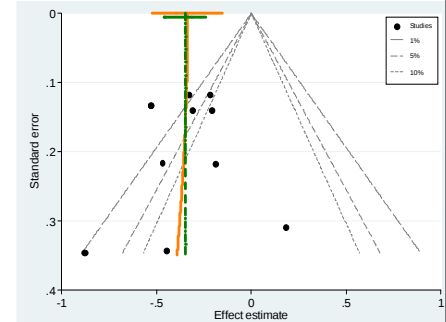
Beswick 2008, physical function

출판비돌림 탐색	탐색여부	탐색하였음
	탐색방법	funnel plot
	탐색결과	출판비돌림 가능성은 낮은 것으로 판단함
Contour-enhanced funnel plot		우측 하단이 비어 약간 비대칭이 있으나 전반적으로는 대칭적으로 보임 고정효과 모형 $-0.12(95\% \text{ CI: } -0.16 \text{ } -0.08)$
Egger 검정		회귀선의 y절편이 0을 지나지 않으나 $(-0.36, 95\% \text{ CI: } -1.33 \text{ } 0.62)$ 통계적 검정결과는 $p=0.436$ 로 유의하지 않음 $p=0.436$
Begg 순위상관검정	$p=0.180$	검정결과 $p=0.180$ 으로 통계적으로 유의하지 않음
출판비돌림 보정		보정 후 효과가 감소하는 방향으로 이동하였으나 보정 전과 거의 유사한 크기를 가지므로 출판비돌림으로 인해 효과추정치가 크게 변화할 가능성이 낮음 고정효과 모형 $-0.12(95\% \text{ CI: } -0.16 \text{ } -0.08)$ 보정 후 추정치 $-0.10(95\% \text{ CI: } -0.15 \text{ } -0.06)$

Brocklebank 2001, morning peak expiratory flow rate

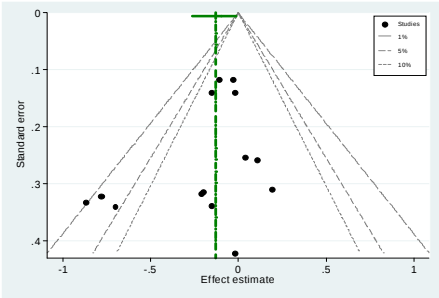
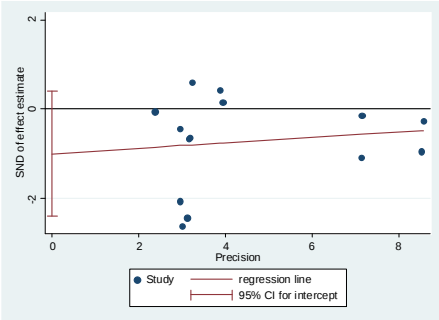
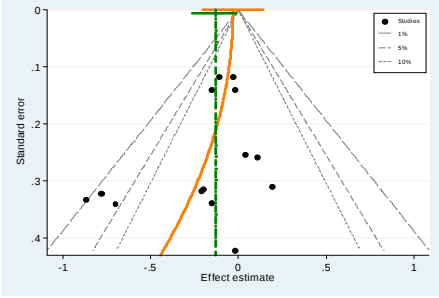
출판비돌림 탐색	탐색여부	탐색하였음
	탐색방법	funnel plot
	탐색결과	출판비돌림 가능성이 낮은 것으로 판단함
Contour-enhanced funnel plot		약간의 비대칭성이 관찰되었으며 통계적 유의성이 낮은 부분에 연구가 결측되어 있으므로 출판비돌림으로 인한 비대칭성일 가능성이 있음
Egger 검정		회귀선의 y절편이 0을 지나지 않으나(0.71, 95% CI: -0.63 2.05) 통계적 검정결과는 $p = 0.271$ 로 유의하지 않음 신뢰구간이 넓어서 검정력이 떨어진 것으로 보이므로 출판비돌림 가능성을 배제할 수 없음
Begg 순위상관검정	$p = 0.477$	통계적 검정결과가 $p = 0.477$ 로 유의하지 않아 출판비돌림 가능성이 낮음
출판비돌림 보정		보정 후 효과추정치가 치료의 효과 감소하는 방향으로 이동하였으나 통계적 유의성에는 변함이 없음
	fixed effect model : -0.12(-0.22 -0.03) regression line : -0.18(-0.31 -0.04)	

Hauser 2001, pain

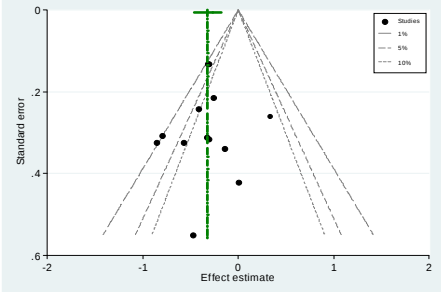
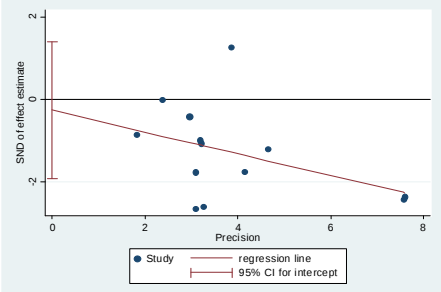
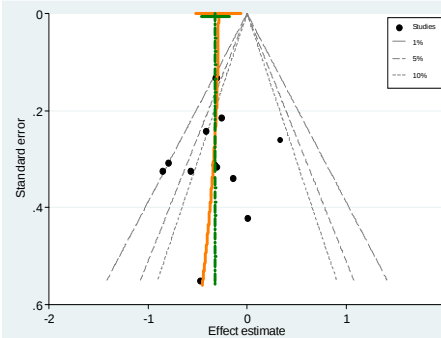
출판비돌림 탐색	탐색여부	탐색하였음
	탐색방법	funnel plot, file-drawer 검정
	탐색결과	출판비돌림의 가능성이 낮은 것으로 판단함
Contour-enhanced funnel plot		전반적으로 대칭적으로 연구가 분포되어 있어 출판비돌림의 가능성이 낮음
Egger 검정		회귀선의 y절편이 0에 매우 가까우며(-0.16, 95% CI -2.47 2.16) 통계적 검정결과도 p = 0.883으로 유의하지 않으므로 출판비돌림 가능성이 낮음
Begg 순위상관검정	p = 0.697	통계적 검정결과가 p = 0.697로 유의하지 않으므로 출판비돌림 가능성이 낮음
출판비돌림 보정		보정 전후의 효과추정치 값이 유사하므로 출판비돌림으로 인해 효과추정치가 크게 변화할 가능성이 낮음
	고정효과 모형 -0.35(95% CI: -0.46 -0.24) 보정 후 추정치 -0.34(95% CI: -0.52 -0.15)	

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비율

Hauser 2001, fatigue

출판비율 탐색	탐색여부	탐색하였음
	탐색방법	funnel plot, file-drawer 검정
	탐색결과	출판비율 가능성이 낮은 것으로 판단함
Contour-enhanced funnel plot	 fixed effect model: -0.13(-0.26 -0.01)	연구분포의 비대칭성이 관찰되었으며, 통계적 유의성이 낮은 구간에 연구가 결측되어 있으므로 출판비율로 인한 비대칭성일 가능성이 있음
Egger 검정	 p = 0.151	회귀선의 y절편이 0에서 떨어져 있고 신뢰구간이 0을 포함하지만 넓은 편임(-0.99, 95% CI: -2.40 0.42) 통계적 검정결과가 p = 0.151로 경계값이므로 출판비율 가능성이 있음
Begg 순위상관검정	p = 0.071	통계적 검정결과가 p = 0.071로 유의하므로 출판비율의 가능성이 있음
출판비율 보정	 고정효과 모형 -0.13(95% CI: -0.26 -0.01) 보정 후 추정치 -0.03(95% CI: -0.20 0.14)	보정 후 효과추정치가 치료의 효과가 감소하는 방향으로 이동하였으며, 95% 신뢰구간이 0을 포함하게 되어 치료의 유의한 효과를 결론지을 수 없게 되었음

Hauser 2001, sleep

출판비돌림 탐색	탐색여부	탐색하였음
	탐색방법	funnel plot, file-drawer 검정
	탐색결과	출판비돌림 가능성이 낮은 것으로 판단함
Contour-enhanced funnel plot		연구분포의 뚜렷한 비대칭성이 관찰되지 않음
Egger 검정		회귀선의 y절편이 0에 가까우며 (-0.26, 95% CI -1.92 1.40), 통계적 검정결과도 $p = 0.734$ 로 유의하지 않으므로 출판비돌림 가능성이 낮음
Begg 순위상관검정	$p = 0.714$	통계적 검정결과 $p = 0.714$ 로 유의하지 않으므로 출판비돌림 가능성이 낮음
출판비돌림 보정		보정 전후의 효과추정치 값이 거의 유사하므로 출판비돌림으로 인해 효과추정치가 크게 변화할 가능성이 낮음

고정효과 모형 -0.32(95% CI: -0.46 -0.18)

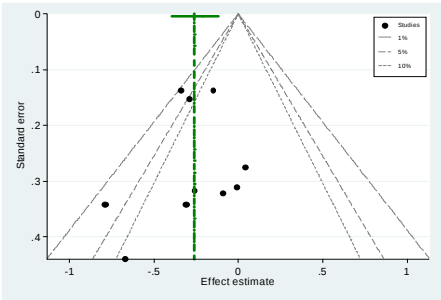
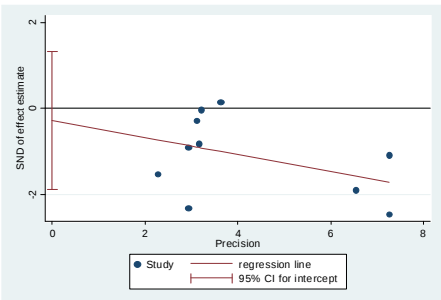
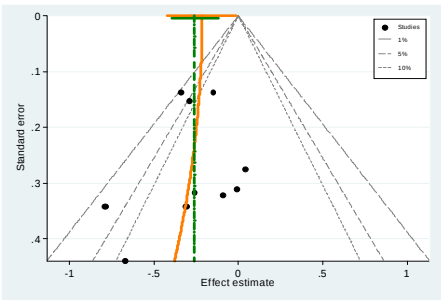
 $p = 0.734$ $p = 0.714$

고정효과 모형 -0.32(95% CI: -0.46 -0.18)

보정 후 추정치 -0.29(95% CI: -0.52 -0.06)

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

Hauser 2001, depressed mood

출판비돌림 탐색	탐색여부	탐색하였음
	탐색방법	funnel plot, file-drawer 검정
	탐색결과	출판비돌림 가능성이 낮은 것으로 판단함
Contour-enhanced funnel plot		연구분포에 약간의 비대칭성이 관찰되었음
Egger 검정		회귀선의 y절편이 0에 가까우며 (-0.29, 95% CI -1.89 1.32) 통계적 검정결과 $p = 0.692$ 로 유의하지 않으므로 출판비돌림 가능성이 낮음
Begg 순위상관검정	$p = 0.176$	통계적 검정결과 $p = 0.176$ 으로 유의하지 않으므로 출판비돌림 가능성이 낮음
출판비돌림 보정		보정 전후의 효과추정치 값의 큰 차이가 나지 않으므로 출판비돌림으로 인해 효과추정치가 크게 변화할 가능성이 낮음

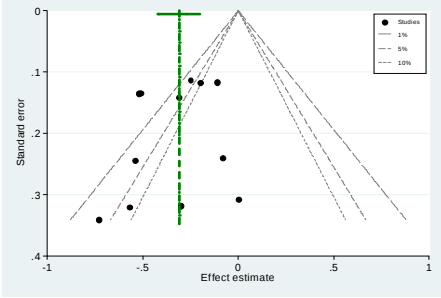
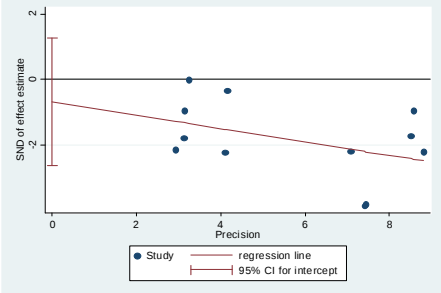
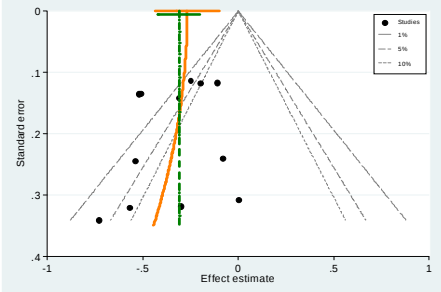
고정효과 모형 -0.26(95% CI: -0.39 -0.12)

 $p = 0.692$

고정효과 모형 -0.26(95% CI: -0.39 -0.12)

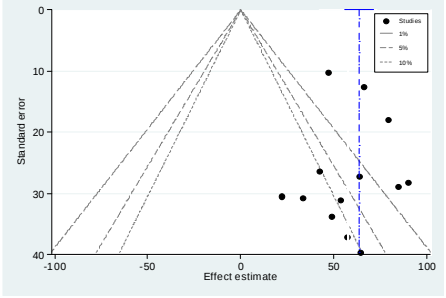
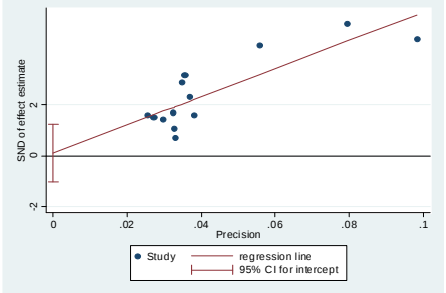
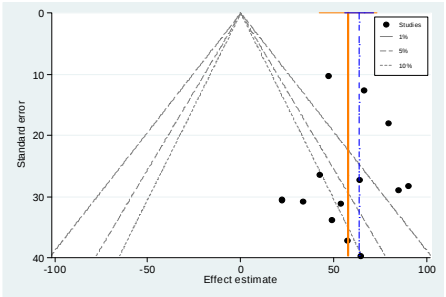
보정 후 추정치 -0.21(95% CI: -0.42 -0.10)

Hauser 2001, HRQoL

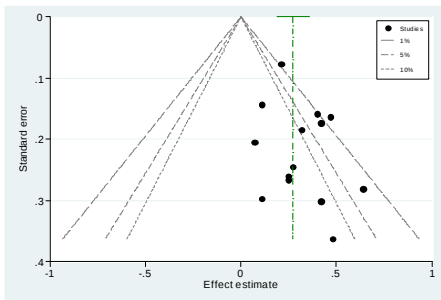
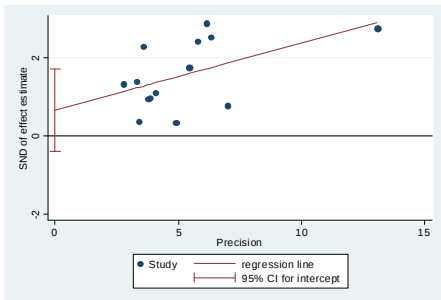
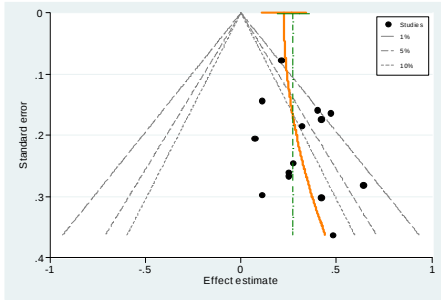
출판비돌림 탐색	탐색여부	탐색하였음
	탐색방법	funnel plot, file-drawer 검정
	탐색결과	출판비돌림 가능성이 낮은 것으로 판단함
Contour-enhanced funnel plot		연구분포가 전반적으로 대칭적임
Egger 검정		회귀선의 y절편이 0에서 조금 떨어져 있으나 신뢰구간이 0을 포함하고 있으며(-0.67, 95% CI 2.60 1.26), 통계적 검정결과도 $p=0.454$ 로 유의하지 않으므로 출판비돌림 가능성이 낮음
Begg 순위상관검정	$p=0.337$	통계적 검정결과 $p=0.337$ 로 유의하지 않으므로 출판비돌림 가능성이 낮음
출판비돌림 보정		보정 전후의 효과추정치가 큰 차이가 나지 않으므로 출판비돌림으로 인해 효과추정치가 크게 변화할 가능성이 낮음
	고정효과 모형 -0.31(95% CI: -0.42 -0.20) 보정 후 추정치 -0.27(95% CI: -0.44 -0.10)	

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

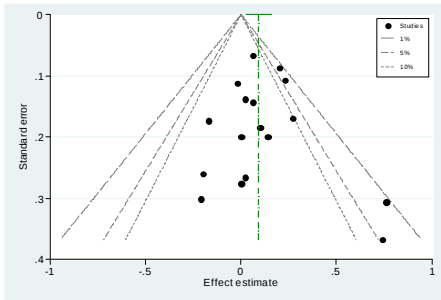
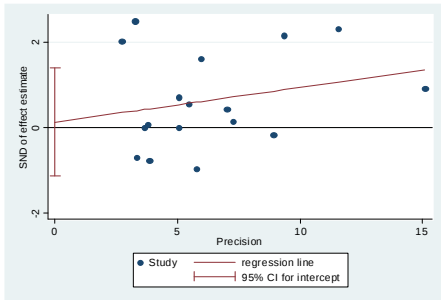
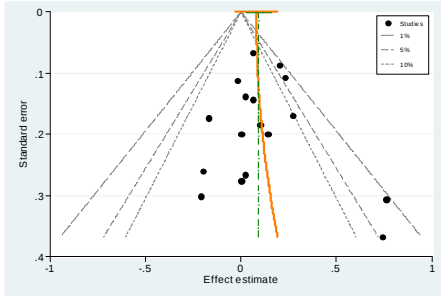
Jordan 2002, CD4 count (double vs. mono)

출판비돌림 탐색	탐색여부	탐색하였음
	탐색방법	funnel plot, Egger 검정, Begg 순위상관검정
	탐색결과	출판비돌림 가능성이 낮다고 판단함
Contour-enhanced funnel plot		연구가 전반적으로 대칭적으로 분포하고 있는 것으로 보아 출판비돌림 가능성이 낮음
Egger 검정		회귀선의 y절편이 0에 가깝고 (0.10, 95% CI: -1.05 1.25) 통계적 검정결과도 $p = 0.849$ 로 유의하지 않으므로 출판비돌림 가능성이 낮음
Begg 순위상관검정	$p = 0.903$	통계적 검정결과가 $p = 0.903$ 로 유의하지 않으므로 출판비돌림 가능성이 낮음
출판비돌림 보정		보정 후 효과가 감소하였으나 보정 전과 거의 유사하므로 출판비돌림으로 인해 효과추정치가 크게 변화할 가능성이 낮음
	고정효과 모형 63.74(95% CI: 56.04 71.43) 보정 후 추정치 57.64(95% CI: 41.97 73.31)	

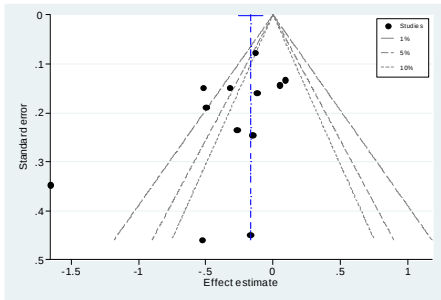
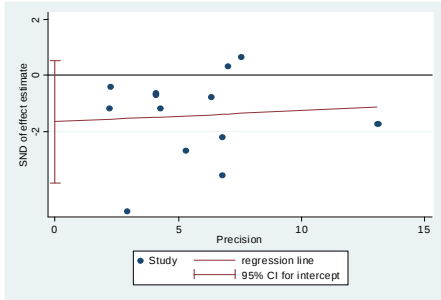
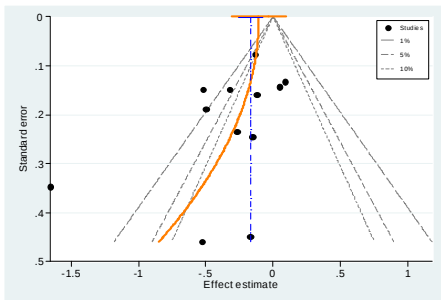
Kinnersley 2008, question asking

출판비돌림 탐색	탐색여부	탐색하지 않았음	
	탐색방법	-	
	탐색결과	-	
Contour-enhanced funnel plot	 고정효과 모형 0.27(95% CI: 0.19 0.36)		연구분포의 비대칭성이 관찰되었으며, 통계적으로 유의하지 않은 구간에 연구가 결측되어 있으므로 출판비돌림의 가능성이 있음
Egger 검정	 p=0.198		y절편의 신뢰구간이 0을 지나며 (0.66, 95%CI: -0.39 1.71) 통계적 검정결과도 p=0.198로 유의하지 않으므로 출판비돌림 가능성이 낮음
Begg 순위상관검정	p=0.477		통계적 검정결과 p=0.477로 유의하지 않아 출판비돌림 가능성이 낮음
출판비돌림 보정	 고정효과 모형 0.27(95% CI: 0.19 0.36) 보정 후 추정치 0.22(95% CI: 0.11 0.34)		보정 후 효과가 감소하는 방향으로 이동하였으나 통계적 유의성에는 변함이 없음

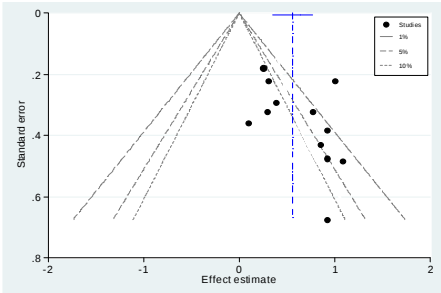
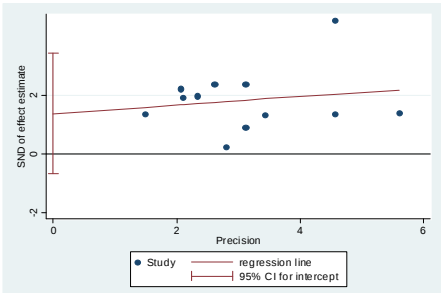
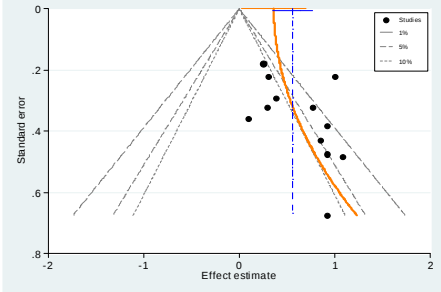
Kinnersley 2008, satisfaction

출판비돌림 탐색	탐색여부	탐색하지 않았음	
	탐색방법	-	
	탐색결과	-	
Contour-enhanced funnel plot	 고정효과 모형 0.09(95% CI: 0.03 0.16)		통계적으로 유의하지 않은 구간인 우측 하단에 연구가 결측되어 있지만 치료효과가 없으면서 유의한 부분의 연구는 존재하며, 전체적으로는 대칭적으로 보임
Egger 검정	 p=0.838		회귀선의 y절편이 0을 지나지 않으나 거의 근접함 (0.12, 95% CI: -1.14 1.39) 통계적 검정결과도 p=0.838로 유의하지 않으므로 출판비돌림 가능성이 낮음
Begg 순위상관검정	p=0.650		통계적 검정결과가 p=0.650로 유의하지 않아 출판비돌림 가능성이 낮음
출판비돌림 보정	 고정효과 모형 0.09(95% CI: 0.03 0.16) 보정 후 추정치 0.08(95% CI: -0.03 0.19)		보정 후 효과추정치가 치료의 효과가 감소하는 방향으로 이동하였으며, 95% 신뢰구간이 0을 포함하게 되어 치료의 유의한 효과를 결론지을 수 없게 되었음

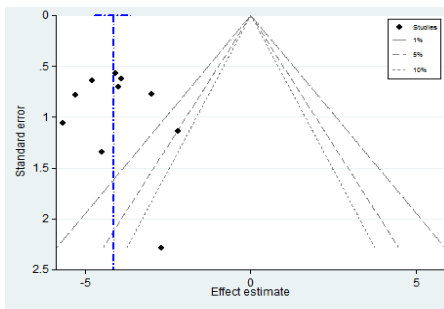
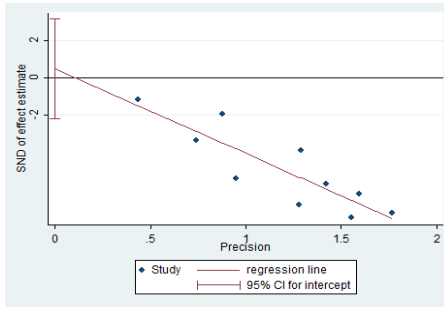
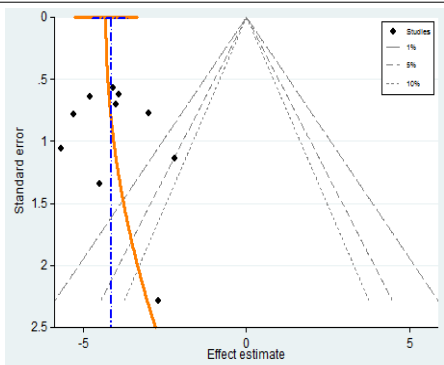
Madsen 2009, pain

출판비돌림 탐색	탐색여부	탐색하였음	
	탐색방법	funnel plot	
	탐색결과	출판비돌림 가능성이 낮은 것으로 판단함	
Contour-enhanced funnel plot	 변량효과 모형 -0.17(95% CI: -0.26 -0.08)		연구분포의 비대칭성이 관찰되었으며, 통계적으로 유의하지 않은 구간에 연구가 결측되어 출판 비돌림의 가능성이 있음
Egger 검정	 p=0.125		회귀선의 y절편이 0을 지나지 않고 (-1.64, 95% CI: -3.82 0.53) 통계적 검정결과도 p = 0.125로 유의하지 않지만, p값도 0.1에 가까운 경계값이고 신뢰구간이 넓어 검정력이 떨어진 것으로 보이므로 출판비돌림 가능성을 배제할 수 없음
Begg 순위상관검정	p=0.111		p값이 0.111로 통계적으로 유의하지는 않으나 0.1에 가까운 경계값이기 때문에 출판비돌림 가능성을 배제할 수는 없음
출판비돌림 보정	 변량효과 모형 -0.17(95% CI: -0.26 -0.08) 보정 후 추정치 -0.10(95% CI: -0.31 0.10)		보정 후 효과추정치가 치료의 효과가 감소하는 방향으로 이동하였으며, 95% 신뢰구간이 0을 포함하게 되어 치료의 유의한 효과를 결론지을 수 없게 되었음

Pickup 2002, blood Glc concentration

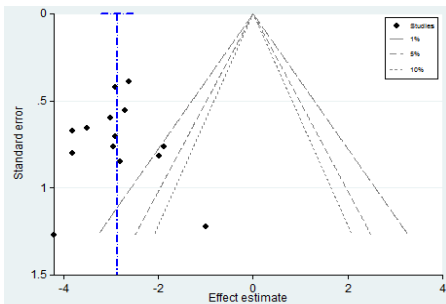
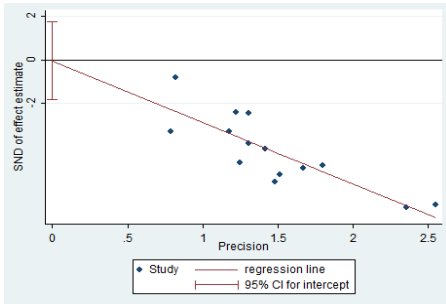
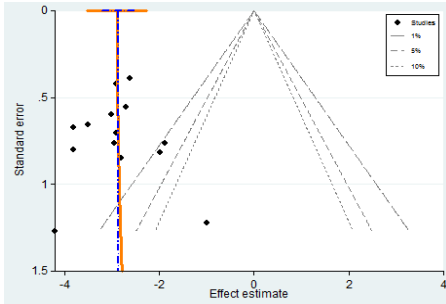
출판비돌림 탐색	탐색여부	탐색하였음
	탐색방법	funnel plot, Egger 검정
	탐색결과	출판비돌림 가능성이 낮은 것으로 판단함
Contour-enhanced funnel plot		뚜렷한 비대칭성이 관찰되었으며, 통계적으로 유의하지 않은 구간에 연구가 결측되어 있으므로 출판비돌림 가능성이 있음
	고정효과 모형 0.56(95% CI: 0.35 0.77)	
Egger 검정		회귀선의 y절편이 0으로부터 멀리 떨어져 있으며(1.39, 95% CI: -0.66 3.44) 통계적 검정결과가 p=0.163로 유의하지 않으나, 신뢰구간이 넓어서 검정력이 떨어진 것으로 보이므로 출판비돌림 가능성을 배제할 수 없음
	p=0.163	
Begg 순위상관검정	p=0.168	
	통계적 검정결과 p = 0.168로 유의하지 않으나 경계값이며, 검정법 자체의 검정력이 낮음을 고려할 때 출판비돌림 가능성을 배제할 수 없음	
출판비돌림 보정		보정 후 치료의 효과가 감소하는 방향으로 이동하였으며, 보정 이후 95% 신뢰구간이 넓어지고 하단값이 0에 근접하여 결론에 영향을 미칠 수 있음
	고정효과 모형 0.56(95% CI: 0.35 0.77) 보정 후 추정치 0.36(95% CI: 0.03 0.70)	

Rucker 2007, weight reduction with sibutramine

	타색여부	타색하지 않았음	
출판비돌림 타색	타색방법	-	
	타색결과	-	
Contour-enhanced funnel plot	 변량효과 모형 -4.16(95% CI: -4.73 -3.59)		우측 하단의 연구 1개를 제외하면 전반적으로 대칭적이므로 출판비돌림 가능성이 낮음
Egger 검정	 p=0.678		회귀선의 y절편이 0을 지나지 않으나 가까움 (0.50, 95% CI: -2.16 3.15) 통계적 검정결과도 p=0.678로 유의하지 않으므로 출판비돌림 가능성이 낮음
Begg 순위상관검정	p=0.655		통계적 검정결과가 p=0.655로 유의하지 않아 출판비돌림 가능성이 낮음
출판비돌림 보정	 변량효과 모형 -4.16(95% CI: -4.73 -3.59) 보정 후 추정치 -4.32(95% CI: -5.29 -3.35)		보정 전후 거의 유사한 효과추정치를 가지므로 출판비돌림으로 인하여 효과가 크게 변화할 가능성 낮음

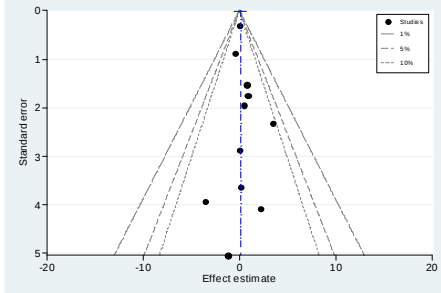
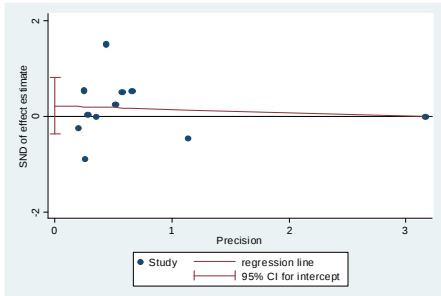
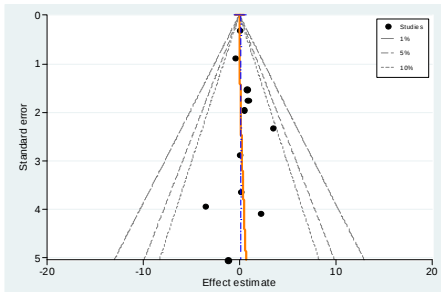
체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

Rucker 2007, weight reduction with orlistat

출판비돌림 탐색	탐색여부	탐색하였음
	탐색방법	funnel plot
	탐색결과	소규모 연구영향의 영향력을 과소평가했을 가능성을 시사함
Contour-enhanced funnel plot		전반적으로 대칭적이므로 출판비돌림 가능성이 낮음
Egger 검정		회귀선의 y절편에 매우 가까우며 (-0.05, 95% CI: -1.85 1.75) 통계적 검정결과도 p=0.952로 유의하지 않으므로 출판비돌림 가능성이 낮음
Begg 순위상관검정	p = 0.956	통계적 검정결과가 p=0.956로 유의하지 않아 출판비돌림 가능성이 낮음
출판비돌림 보정		보정 전후 거의 유사한 효과추정치를 가지므로 출판비돌림으로 인한 효과가 크게 변화할 가능성 낮음

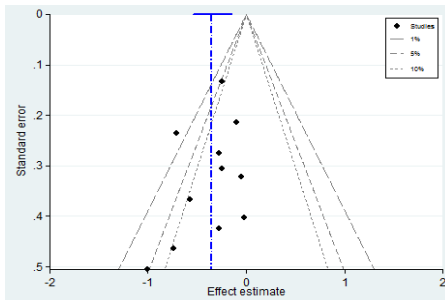
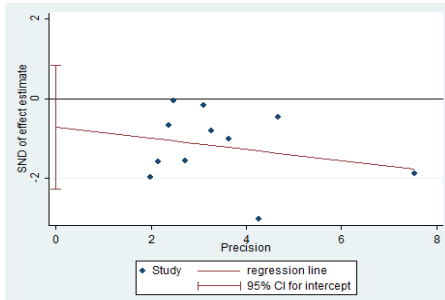
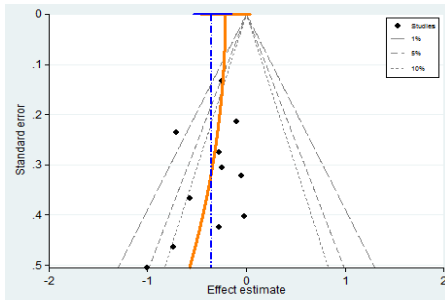
변량효과 모형 -2.87(95% CI: -3.21 -2.53)
 보정 후 추정치 -2.89(95% CI: -3.51 -2.26)

Shah 2005, days of hospitalization

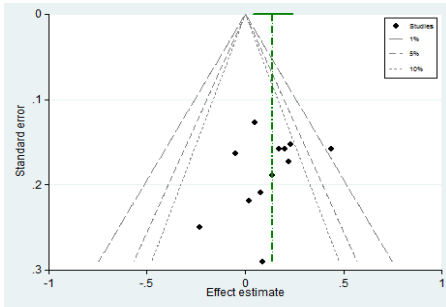
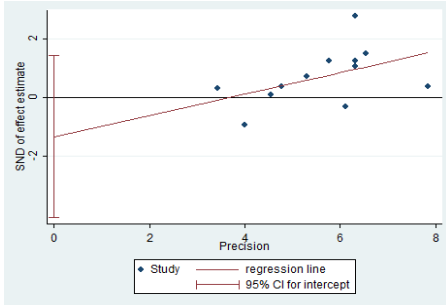
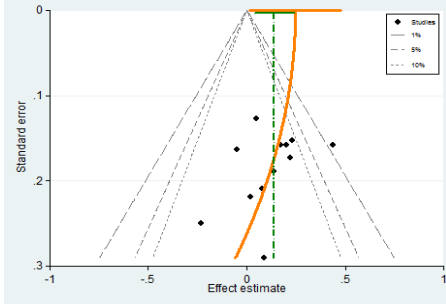
출판비돌림 탐색	탐색여부	탐색하지 않았음	
	탐색방법	-	
	탐색결과	-	
Contour-enhanced funnel plot	 변량효과 모형 0.11(95% CI: -0.51 0.74)		전반적으로 대칭적이므로 출판비돌림 가능성이 낮음
Egger 검정	 p=0.440		회귀선의 y절편에 가까움 (0.21, 95%CI: -0.38 0.81) 통계적 검정결과도 p=0.440으로 유의하지 않으므로 출판비돌림 가능성이 낮음
Begg 순위상관검정	p=0.938		통계적 검정결과가 p=0.938로 유의하지 않아 출판비돌림 가능성이 낮음
출판비돌림 보정	 변량효과 모형 0.11(95% CI: -0.51 0.74) 보정 후 추정치 0.04(95% CI: -0.41 0.49)		보정 전후 거의 유사한 효과추정치를 가지므로 출판비돌림으로 인 효과가 크게 변화할 가능성 낮음

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

Winkley 2006, psychological distress

출판비돌림 탐색		탐색여부	탐색하지 않았음
		탐색방법	-
		탐색결과	-
Contour-enhanced funnel plot	 변량효과 모형 -0.35(95% CI: -0.54 -0.15)	약간의 비대칭성이 관찰되었으며, 통계적으로 유의하지 않은 구간에 연구가 결측되었으므로 출판비돌림 가능성이 있음	
Egger 검정	 p=0.327	회귀선의 y절편이 0을 지나지 않으나 (-0.72, 95% CI: -2.28 0.85) 신뢰구간에 걸쳐있어 통계적 검정결과는 p=0.327로 유의하지 않음 신뢰구간이 넓어서 검정력이 떨어진 것으로 보이므로 출판비돌림 가능성을 배제할 수 없음	
Begg 순위상관검정	p=0.139	통계적 검정결과 p=0.139로 유의하지 않으나, 경계값이며 검정법 자체의 검정력이 낮음을 고려할 때 출판비돌림 가능성이 있음	
출판비돌림 보정	 변량효과 모형 -0.35(95% CI: -0.54 -0.15) 보정 후 추정치 -0.21(95% CI: -0.46 0.04)	보정 후 치료의 효과가 감소하는 방향으로 이동하였으며, 95% 신뢰구간이 0을 포함하게 되어서 더 이상 해당 치료의 유의한 효과를 결론지을 수 없음	

Winzenberg 2006, bone mineral density

출판비돌림 탐색	탐색여부	탐색하였음
	탐색방법	funnel plot
	탐색결과	출판비돌림 가능성이 낮다고 판단하였음
Contour-enhanced funnel plot		약간이 비대칭성이 관찰되었으나, 통계적으로 유의하지 않은 구간과 함께 치료효과가 유의한 구간에 연구가 결측되어 있으므로 출판비돌림의 가능성은 크지 않음
Egger 검정		회귀선의 y절편이 0을 지나지 않으나 (-1.32, 95%CI -4.09 1.44) 신뢰구간에 걸쳐있어 통계적 검정결과는 p=0.311로 유의하지 않음 신뢰구간이 넓어서 검정력이 떨어진 것으로 보이므로 출판비돌림 가능성 배제할 수 없음
Begg 순위상관검정	p = 0.112	통계적 검정결과 p=0.112로 유의하지 않으나, 경계값이며 검정법 자체의 검정력이 낮음을 고려할 때 출판비돌림 가능성을 배제할 수 없음
출판비돌림 보정		보정 후 효과추정치 치료의 효과가 증가하는 방향으로 이동하였음 따라서 소규모 연구영향은 있지만 출판비돌림으로 인한 것이라 보기 어려움

고정효과 모형 0.14(95% CI: 0.04 0.24)

p = 0.311

p = 0.112

고정효과 모형 0.14(95% CI: 0.04 0.24)

보정 후 추정치 0.25(95% CI: 0.02 0.48)

이상의 결과를 종합한 내용은 <표 7>에 정리되어 있다. 총 17개의 메타분석 중 4개에서는 저자가 출판비돌림 탐색을 시도하지 않았고, 출판비돌림을 탐색을 시도한 나머지 13개 메타분석 중에서는 1개를 제외한 12개에서 소규모 연구영향이나 출판비돌림 가능성이 낮다고 보고되었다. 소규모 연구영향의 가능성이 있음을 언급한 1개의 메타분석에서도 제한점으로만 기술되었고 이에 대한 구체적인 고찰은 하지 않았다.

대부분의 메타분석에서 출판비돌림의 가능성이 낮다고 저자에 의해 보고된 것에 비하여 본 연구에서 출판비돌림을 탐색한 결과, 총 17개 메타분석 중 8개에서 출판비돌림 가능성이 관찰되었다. 소규모 연구영향이 관찰된 9개였으나 이 중 하나(Winzenberg et al. (2006)에서 bone mineral density에 대하여 수행한 분석)는 contour-enhanced funnel plot에서 비대칭성이 관찰되었지만 연구가 결측된 양상으로 보아 원인이 출판비돌림일 가능성이 낮다고 판단되었다.

출판비돌림 가능성이 관찰된 8개 메타분석은 모두 실험적 치료법의 유의한 효과를 보고자 하는 연구에 포함된 메타분석으로, 출판비돌림 보정 전 분석결과가 치료의 유의한 효과를 보이고 있었다. 출판비돌림 보정 후 이들의 효과추정치는 효과가 감소하는 방향으로 이동하였는데, 이 중 5개의 메타분석에서 보정 후 신뢰구간에 0을 포함하게 되어 더 이상 유의한 효과를 결론지을 수 없게 되었다.

다시 말해, 총 선정된 메타분석 중 29.4%(5/17)가 메타분석이 출판비돌림에 의하여 치료의 효과가 과장되었을 가능성이 있었고, 이에 따라서 선정된 17개 메타분석이 포함된 총 11개 연구 중 결과의 유의성이 바뀐 5개의 메타분석을 포함하고 있는 5개(45.5%)의 연구에서 유의성에 대한 결론이 바뀔 가능성이 있음을 제시하였다.

또한, 결과의 유의성이 바뀐 5개의 메타분석은 모두 저자에 의해 출판비돌림 언급이 이루어지지 않았거나(3개) 탐색을 하였으나 출판비돌림 가능성이 낮다고 판단한 것으로(2개), 출판비돌림에 관하여 보다 구체적인 탐색과 고찰을 수행하는 것에 대한 중요성을 시사하였다.

한 가지 유의할 점은 보정 전후 효과추정치의 신뢰구간이 대부분 겹치고 결론에 영향을 줄 만큼 변화하지 않았으나, 효과의 크기차이가 통계적으로 유의하지는 않았다고 해서 임상적으로 유의하지 않다는 말은 아니기 때문에 효과크기 변화의 임상적 의미를 함께 고려해야한다.

연구결과

표 7. 결과요약표

Study ID	Outcome	저자의 탐색결과	소규모 연구영향 탐색결과	출판비돌림 탐색결과	보정 전 메타분석 결과의 유의성	보정 후 결과의 유의성이 바뀌었는지
Beswick 2008	physical function	×	×			
Brocklebank 2001	morning peak expiratory flow rate	×	△	△	O	×
Hauser 2001	pain	×	×			
	fatigue	×	O	O	O	O
	sleep	×	×			
	depressed mood	×	△	△	O	×
	QoL	×	×			
Jordan 2002	CD4 count	×	×			
Kinnersley 2008	question asking	—	O	O	O	×
	satisfaction	—	O	O	O	O
Madsen 2009	pain	×	O	O	O	O
Pickup 2002	blood Glc concentration	×	O	O	O	O
Rucker 2007	weight reduction with sibutramine	×	×			
	weight reduction with orlistat	×	×			
Shah 2005	days of hospitalization	—	×			
Winkely 2006	psychological distress	—	O	O	O	O
Winzenberg 2006	bone mineral density	×	O	×	O	×

- 저자의 탐색결과
 - : 저자가 의해 탐색이 시도되지 않았음, ×: 저자가 탐색한 결과 출판비돌림 가능성이 낮다고 판단함
- 소규모 연구영향 탐색결과
 - O: 소규모 연구영향 가능성이 높음, △: 소규모 연구영향 가능성을 배제할 수 없음, ×: 소규모 연구영향 가능성이 낮음
- 출판비돌림 탐색결과
 - O: 출판비돌림 가능성이 높음, △: 출판비돌림 가능성을 배제할 수 없음, ×: 출판비돌림 가능성이 낮음
- 보정 전 메타분석 결과의 유의성
 - O: 유의한 결과를 보고하고 있음, ×: 유의하지 않은 결과를 보고하고 있음
- 보정 후 결과의 유의성이 바뀌었는지
 - O: 결과의 유의성이 바뀌었음, ×: 결과의 유의성이 바뀌지 않았음 또는 출판비돌림의 가능성이 있다
 - X: 소규모 연구영향 또는 출판비돌림의 가능성이 낮다, 치료의 유의한 효과를 보고하였다, 보정 후 결론이 바뀌지 않았다.

5. 고찰 및 결론

본 연구에서는 체계적 문헌고찰에서 메타분석을 시행할 때 주요 쟁점이 되는 출판비돌림의 탐색과 보정을 위한 방법론을 폭넓게 고찰하였다. 또한, 최근 10년간 주요 학술지에서 발표한 메타분석에서 출판비돌림이 어떠한 방법으로 탐색되고 있는지, 출판비돌림이 연구결과와 결론에 어떠한 영향을 미치고 있는지도 검토하였다.

탐색현황을 관찰한 결과, 10개 이상의 무작위배정 비교임상시험연구를 포함한 주요 결과변수에 대한 메타분석을 수행한 체계적 문헌고찰 중 약 50%에서만 출판비돌림 탐색을 하고 있었다. 또한, 탐색방법에 있어서 funnel plot의 비대칭성 여부를 기준으로 출판비돌림의 존재 여부를 판단하고 있는 경우가 비대칭성의 원인이 출판비돌림이 맞는지 주의를 기울인 연구는 적었다. 그리고 출판비돌림 탐색은 단일의 명확한 방법 없기 때문에 여러 대안을 고려하여 탐색하고자 하는 메타분석의 맥락에 맞는 방법을 사용해야 하는데, 이러한 다각적인 접근보다는 funnel plot을 단독으로 사용된 연구가 더 많았다.

출판비돌림 탐색 및 보정 대상으로 선정된 17개의 메타분석의 저자들은 출판비돌림을 탐색하지 않았으며 탐색을 한 경우 출판비돌림의 가능성이 낮다고 판단하였다. 그러나 본 연구의 탐색결과, 8개의 메타분석에서 출판비돌림이 관찰되었으며, 이 중 5개에서는 보정 전에는 치료의 유의한 효과를 보고하고 있었으나 보정 후에는 신뢰구간에 0을 포함하게 되어 이상 치료의 유의한 효과를 결론지을 수 없게 되었다.

본 연구에서 현황조사 및 출판비돌림 보정 대상으로 선정한 연구와 메타분석은 세계적으로 질적 수준이 높은 저널에 출판이 된 것으로, 체계적 문헌고찰 중에서도 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses [PRISMA] 보고지침에 따라 정교하게 수행된 것들이다. 그럼에도 불구하고 출판비돌림 탐색이 적절하게 되지 않고 있었으며 비돌림 보정에 의해 메타분석의 결과가 달라지는 경우도 관찰되었기 때문에 출판비돌림의 가능성 여부 탐색에 유의해야 할 필요성이 있다.

체계적 문헌고찰에서 메타분석 수행 시 출판비돌림을 탐색하고 보정이 가능한 경우 보정을 시도해 보는 것은 중요하나 탐색 자체가 어려운 경우가 있다. 먼저, 소규모 연구영향과 출판비돌림 탐색은 일정 이상의 연구가 축적되었을 때 연구크기와 정밀도 간의 관련성을 확인함으로써 관찰 가능한 것이기 때문에, 포함된 연구 수가 너무 적거나 특정 규모의 연구만 있는 경우 소규모 연구영향 관찰 자체가 어려울 수 있다. 따라서 소규모 연구들만 분석에 포함되었고 이들로부터 정책

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

결정에 필요한 근거를 생성해야 하는 경우 주의해야 한다.

그리고 연구 간 이질성이 큰 메타분석의 경우에도 소규모 연구영향과 출판비돌림 탐색이 어렵다. 이는 이질한 집단에서 소규모 연구영향이 관찰된다 하더라도 그것이 출판비돌림에 의한 것인지 이질성에 의한 것인지 판단할 수 없기 때문이며, 소규모 연구영향 모형을 적용한다 하더라도 출판비돌림 보정이 어렵다 (Moreno et al., 2009(a)). 이와 같이 연구 간 이질성이 상당한 경우는 출판비돌림 이전에 이질성이 더 근본적인 문제로 이질성을 통제하고 의미 있는 연구결과를 이끌어내는 것이 중요하다.

향후 체계적 문헌고찰에서 메타분석 수행 시 본 연구의 방법론 탐색 및 적용 결과를 활용함으로써 보다 타당한 근거 생성에 기여할 수 있기를 기대한다.

6. 참고문헌

Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994; 50: 1088-1101.

Borenstein M, Hedges L, Rothstein H, Julian PT, Hannah R. Rothstein. *Introduction to Meta-Analysis (Statistics in Practice)*. Wiley. 2009. Chapter 30. Publication bias

Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *Journal of Clinical Epidemiology* 2005; 58: 882-893.

Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org

Dubben HH, Beck-Bornholdt HP. Systematic review of publication bias in studies on publication bias. *BMJ*. 2005 Aug 20;331(7514):433-4.

Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2000; 56: 455-463.

Duval S, Weinhandl E. Correcting for Publication Bias in the Presence of Covariates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0009.) AHRQ Publication No. 11-EHC041-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2011. Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315: 629-634.

Hannah R. Rothstein, Alexander J. Sutton and Michael Borenstein.

Publication Bias in Meta-Analysis: Prevention, Assessment and Adjustments. Wiley. 2005. Chapter 5 The funnel plot

Hannah R. Rothstein, Alexander J. Sutton and Michael Borenstein. Publication Bias in Meta-Analysis: Prevention, Assessment and Adjustments. Wiley. 2005. Chapter 6 Regression Methods to Detect Publication and Other Bias in Meta-Analysis

Harbord RM, Egger M, Sterne JA. A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. *Statistics in Medicine* 2006; 25: 3443-3457.

Lau J, Ioannidis JP, Terrin N, Schmid CH, Olkin I. The case of the misleading funnel plot. *BMJ*. 2006 Sep 16;333(7568):597-600.

Macaskill P, Walter SD, Irwig L. A comparison of methods to detect publication bias in meta-analysis. *Statistics in Medicine* 2001; 20: 641-654.

Moreno et al., 2009(a): Moreno SG, Sutton AJ, Ades AE, Stanley TD, Abrams KR, Peters JL, Cooper NJ. Assessment of regression-based methods to adjust for publication bias through a comprehensive simulation study. *BMC Med Res Methodol*. 2009 Jan 12;9:2.

Moreno et al., 2009(b): Moreno SG, Sutton AJ, Turner EH, Abrams KR, Cooper NJ, Palmer TM, Ades AE. Novel methods to deal with publication biases: secondary analysis of antidepressant trials in the FDA trial registry database and related journal publications. *BMJ*. 2009 Aug 7;339:b2981.

Moreno SG, Sutton AJ, Ades AE, Cooper NJ, Abrams KR. Adjusting for publication biases across similar interventions performed well when compared with gold standard data. *J Clin Epidemiol*. 2011 Nov;64(11):1230-41.

Morton SC, Adams JL, Suttorp MJ, Shekelle PG. Meta-regression

Approaches: What, Why, When, and How? Technical Review 8 (Prepared by Southern California–RAND Evidence-based Practice Center, under Contract No 290-97-0001). AHRQ Publication No. 04-0033. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2004.

Nüesch E, Trelle S, Reichenbach S, Rutjes AW, Tschannen B, Altman DG, Egger M, Jüni P. Small study effects in meta-analyses of osteoarthritis trials: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2010 Jul 16;341:c3515.

Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 676-680.

Poole C, Greenland S. Random-effects meta-analyses are not always conservative. *American Journal of Epidemiology* 1999; 150: 469-475.

Raudenbush, S.W. Magnitude of teacher expectancy effects on pupil IQ as a function of the credibility of expectancy introduction. *J Educational Psychology*, 1984 76:85-97

Rosenthal R. The 'file drawer problem' and tolerance for null results. *Psychological Bulletin* 1979; 86: 638-641.

Rücker G, Schwarzer G, Carpenter J. Arcsine test for publication bias in meta-analyses with binary outcomes. *Statistics in Medicine* 2008; 27: 746-763.

Sarris J, Mischoulon D, Schweitzer I. Omega-3 for bipolar disorder: meta-analyses of use in mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry*. 2011 Aug 9 [Epub ahead of print].

Schwarzer G, Antes G, Schumacher M. A test for publication bias in meta-analysis with sparse binary data. *Statistics in Medicine* 2007; 26: 721-733.

Sterne et al., 2011(a): Sterne JA, Egger M, Moher D (editors).

Chapter 10: Addressing reporting biases. In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

Sterne et al., 2011(b): Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011 Jul 22;343:d4002.

Tang JL, Liu JL. Misleading funnel plot for detection of bias in meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 2000; 53: 477-484.

Taylor SJ, Tweedie RL. Practical estimates of the effect of publication bias in meta-analysis. *Australian Epidemiologist* 1998; 5: 14-17.

Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252-60.

7. 부록

7.1. 검색전략

검색 데이터베이스: Ovid-Medline		검색일: 2011.3.31
#	검색어	검색결과
1	Meta-Analysis as Topic/	11015
2	meta analy\$.tw.	31846
3	metaanaly\$.tw.	982
4	Meta-Analysis/	27432
5	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	24725
6	exp Review Literature as Topic/	5423
7	or/1-6	67159
8	cochrane.ab.	15410
9	embase.ab.	12900
10	(psychlit or psyclit).ab.	798
11	(psychinfo or psycinfo).ab.	4177
12	(cinahl or cinhal).ab.	5054
13	science citation index.ab.	1220
14	bids.ab.	287
15	cancerlit.ab.	481
16	or/8-15	24111
17	reference list\$.ab.	5817
18	bibliograph\$.ab.	8625
19	hand-search\$.ab.	2527
20	relevant journals.ab.	431
21	manual search\$.ab.	1437
22	or/17-21	16890
23	selection criteria.ab.	13529
24	data extraction.ab.	6217
25	23 or 24	18691
26	Review/	1586291
27	25 and 26	12817
28	Comment/	434083
29	Letter/	708689

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

30	Editorial/	271411
31	animal/	4690526
32	human/	11601177
33	31 not (31 and 32)	3471083
34	or/28-30,33	4483591
35	7 or 16 or 22 or 27	86811
36	35 not 34	80466
37	british medical journal.jn.	92668
38	bmj.jn.	50988
39	37 or 38	143656
40	limit 39 to yr="2001 - 2010"	22154
41	36 and 40	455
42	Journal of the American Medical Association.jn.	8164
43	jama.jn.	61098
44	42 or 43	69262
45	limit 44 to yr="2001 - 2010"	11140
46	36 and 45	402
47	lancet.jn.	120097
48	limit 47 to yr="2001 - 2010"	18439
49	36 and 48	245
50	new england journal of medicine.jn.	63869
51	limit 50 to yr="2001 - 2010"	14490
52	36 and 51	24

7.2. 포함된 연구목록

Adjuik M, Babiker A, Garner P, Olliaro P, Taylor W, White N; International Artemisinin Study Group. Artesunate combinations for treatment of malaria: meta-analysis. *Lancet*. 2004;363(9402):9-17.

Afshari A, Wettersley J, Brok J, Moller A. Antithrombin III in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*. 2007;335(7632):1248-51.

Amori R, Lau J, Pittas A. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298(2):194-206.

Andr ws R, Berger J, Brown D. Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005;293(21):2641-7.

Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, Keh D, Kupfer Y, Oppert M, Meduri GU. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA*. 2009;301(22):2362-75.

Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2004;329(7464):480.

Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86.

Askie L, Dullet L, Henderson-Smart D, Stewart L. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369(9575):1791-8.

Babapulle M, Joseph L, Belisle P, Brophy J, Eisenberg M. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet*. 2004;364(9434):583-91.

Bachmann S, Finger C, Huss A, Egger M, Stuck A, Clough-Gorr K. Inpatient rehabilitation specifically designed for geriatric patients: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2010;340:c1718.

Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, Sawhney S, Gluud C, Messerli FH. Perioperative beta blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;372(9654):1962-76.

Barker A, Maratos E, Edmonds L, Lim E. Recurrence rates of video-assisted thoracoscopic versus open surgery in the prevention of recurrent pneumothoraces: a systematic review of randomised and non-randomised trials. *Lancet*. 2007;370(9584):329-35.

Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ*. 2005;330(7487):342.

Bazzan L, Reynolds K, Holder K, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;296(22):2720-6.

Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, Barnato SE, Elverman KM, Courtney DM, McKoy JM, Edwards BJ, Tighe CC, Raisch DW, Yarnold PR, Dorr DA, Kuzel TM, Tallman MS, Trifilio SM, West DP, Lai SY, Henke M. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA*. 2008;299(8):914-24.

Beswick A, Rees K, Dieppe P, Avis S, Gooverman-Hill R, Horwood J, Ebrahim S. Complex interventions to improve physical function and maintain independent living in elderly people: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9614):725-35.

Berger J, Krantz M, Kittelson J, Hiatt W. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2009;301(18):1909-19.

Biau DJ, Tournoux C, Katsahian S, Schranz PJ, Nizard RS. Bone-patellar tendon-bone autografts versus hamstring autografts for reconstruction of anterior cruciate ligament: meta-analysis. *BMJ*. 2006;332(7548):995-1001.

Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud L, Simonetti R, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;297(8):842-57.

Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti R, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2004;364(9441):1219-28.

Bjorndal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slørdal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2004;329(7478):1317.

Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA, Wu CL.

Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. JAMA. 2003;290(18):2455-63.

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet. 2003;362(9395):1527-35.

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2008;336(7653):1121-3.

Bohlius J. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trial. Lancet. 2009;373(9674):1532-42.

Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, Horiot JC, Le Maître A, Pajak TF, Poulsen MG, O'Sullivan B, Dobrowsky W, Hliniak A, Skladowski K, Hay JH, Pinto LH, Fallai C, Fu KK, Sylvester R, Pignon JP; Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of Head and neck (MARCH) Collaborative Group. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. Lancet. 2006;368(9538):843-54.

Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, Ren L, Brent DA. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2007;297(15):1683-96.

Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, de Lemos JA, Blazing MA, van Es GA, Kayikçioğlu M, Arntz HR, den Hartog FR, Veeger NJ, Colivicchi F, Dupuis J, Okazaki S, Wright RS, Bucher HC, Nordmann AJ. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2006;295(17):2048-56.

Brocklebank D, Wright J, Cates C. Systematic review of clinical effectiveness of pressurised metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering corticosteroids in asthma. BMJ. 2001;323(7318):896-900.

Burns K, Adhikari N, Keenan S, Meade M. Use of non-invasive ventilation to wean critically ill adults off invasive ventilation: meta-analysis and systematic review. BMJ. 2009;338:b1574.

Burns T, Catty J, Dash M, Roberts C, Lockwood A, Marshall M. Use of intensive case management to reduce time in hospital in people with severe mental illness: systematic review and meta-regression. BMJ. 2007;335(7615):336.

Cappuccio FP, Kerry SM, Forbes L, Donald A. Blood pressure control by home monitoring: meta-analysis of randomised trials.[Erratum appears in BMJ. 2004 Aug 28;329(7464):499]. BMJ. 2004;329(7458):145.

Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister R. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. Lancet. 2005;366(9502):2026-33.

Chan EY, Ruest A, Meade MO, Cook DJ. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2007;334(7599):889.

Chang JT, Morton SC, Rubenstein LZ, Mojica WA, Maglione M, Suttrop MJ, Roth EA, Shekelle PG. Interventions for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. BMJ. 2004;328(7441):680.

Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670-81.

Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet. 2008;371(9607):117-25.

Chou R, Fu R, Huffman L, Korthuis P. Initial highly-active antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: discrepancies between direct and indirect meta-analyses. Lancet. 2006;368(9546):1503-15.

Chow R, Johnson M, Lopes-Martins R, Bjordal J. Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo or active-treatment controlled trials. Lancet. 2009;374(9705):1897-908.

Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JPT, 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):746-58.

Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of

differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366(9503):2087-106.

Clasen T, Schmidt WP, Rabie T, Roberts I, Cairncross S. Interventions to improve water quality for preventing diarrhoea: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334(7597):782.

Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet*. 2001;358(9290):1291-304.

Cooper N, Khan K, Clark T. Local anaesthesia for pain control during outpatient hysteroscopy: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c1130.

Criag J, Lancaster G, Taylor S, Williamson P, Smyth R. Infrared ear thermometry compared with rectal thermometry in children: a systematic review. *Lancet*. 2002;360(9333):603-9.

Cummings KJ, Lee SM, West ES, Cid-Ruzafa J, Fein SG, Aoki Y, Sulkowski MS, Goodman SN. Interferon and ribavirin vs interferon alone in the re-treatment of chronic hepatitis C previously nonresponsive to interferon: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2001;285(2):193-9.

Dale K, Coleman C, Henyan N, Kluger J, White C. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(1):74-80.

Dalal H, Zawada A, Jolly K, Moxham T, Taylor R. Home based versus centre based cardiac rehabilitation: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:b5631.

de Almeida J, Al Khabori M, Guyatt G, Witterick I, Lin V, Nedzelski J, Chen J. Combined corticosteroid and antiviral treatment for Bell palsy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;302(9):985-93.

De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, Van de Werf F, Antman EM, Topol EJ. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293(14):1759-65.

Dennis CL. Psychosocial and psychological interventions for prevention of postnatal depression: systematic review. *BMJ*. 2005;331(7507):15.

Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, Pignon JP. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(4):470-84.

DiCenso A, Guyatt G, Willan A, Griffith L. Interventions to reduce unintended pregnancies among adolescents: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2002;324(7351):1426.

Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ*. 2001;322(7282):329-33.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2008;371(9606):29-40.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.

Edwards A, Unigwe S, Elwyn G, Hood K. Effects of communicating individual risks in screening programmes: Cochrane systematic review. *BMJ*. 2003;327(7417):703-9.

Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, Strohm B, Thoresen M, Whitelaw A, Azzopardi D. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ*. 2010;340:c363.

Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT(1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001;358(9294):1668-75.

Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, Foxx-Orenstein AE, Schiller L, Quigley EM, Moayyedi P. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a2313.

Ford N, Nachega J, Engel M, Mills E. Directly observed antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374(9707):2064-71.

Furukawa TA, McGuire H, Barbui C. Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. *BMJ*. 2002;325(7371):991.

GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(17):1729-37.

Gates S, Fisher J, Cooke M, Carter Y, Lamb S. Multifactorial assessment and targeted intervention for preventing falls and injuries among older people in community and emergency care

settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7636):130-3.

Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, Goodwin GM. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*. 2003;361(9358):653-61.

Gera T, Sachdev HP. Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review. *BMJ*. 2002;325(7373):1142.

Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, Khunti K. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334(7588):299.

Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, Williams CJ. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2001;358(9284):781-6.

Gulani A, Nagpal J, Osmond C, Sachdev HP. Effect of administration of intestinal anthelmintic drugs on haemoglobin: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2007;334(7603):1095.

Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ*. 2005;330(7488):385.

Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(2):198-209.

Heneghan C, Ward A, Perera R; The Self-Monitoring Trialist Collaboration. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006;367(9508):404-11.

Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA*. 2001;286(8):944-53.

Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata D, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrie D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kahler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten

randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9670):1190-7.

Hodson EM, Jones CA, Webster AC, Strippoli GF, Barclay PG, Kable K, Vimalachandra D, Craig JC. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*. 2005;365(9477):2105-15.

Holdgate A, Pollock T. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. *BMJ*. 2004;328(7453):1401.

Hooper L, Brown TJ, Elliott R, Payne K, Roberts C, Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ*. 2004;329(7472):948.

Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JP, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SB, Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ*. 2006;332(7544):752-60.

Hooper L, Summerbell CD, Higgins JP, Thompson RL, Capps NE, Smith GD, Riemersma RA, Ebrahim S. Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. *BMJ*. 2001;322(7289):757-63.

Hopley C, Stengel D, Ekkernkamp A, Wich M. Primary total hip arthroplasty versus hemiarthroplasty for displaced intracapsular hip fractures in older patients: systematic review. *BMJ*. 2010;340:c2332.

Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, Lange S, Siebenhofer A. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c1395.

Ismail K, Winkley K, Rabe-Hesketh S. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 2004;363(9421):1589-97.

Ives NJ, Stowe RL, Marro J, Counsell C, Macleod A, Clarke CE, Gray R, Wheatley K. Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients. *BMJ*. 2004;329(7466):593.

Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, Dezee KJ, Becher D, Diemer M, Berbano E, O'Malley PG. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ*.

2010;341:c5222

Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Pietranonj CD, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet*. 2006;367(9507):303-13.

Jefferson T, Smith S, Denicheli V, Hornden A, Rivetti A, Pietranonj CD. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet*. 2005;365(9461):773-80.

Jordan R, Gold L, Cummins C, Hyde C. Systematic review and meta-analysis of evidence for increasing numbers of drugs in antiretroviral combination therapy. *BMJ*. 2002;324(7340):757.

Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9729):1875-84.

Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*. 2004;364(9450):2021-9.

Kapoor AS, Kanji H, Buckingham J, Devereaux PJ, McAlister FA. Strength of evidence for perioperative use of statins to reduce cardiovascular risk: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2006;333(7579):1149.

Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, Menichelli M, Sabaté M, Suttorp MJ, Baumgart D, Seyfarth M, Pfisterer ME, Schömig A. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(10):1030-9.

Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332(7553):1302-8.

Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet*. 2006;367(9510):579-88.

Keiser J, Utzinger J. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;299(16):1937-48.

Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudhry NK, Shrank WH. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(21):2514-26.

Kinnersley P, Edwards A, Hood K, Ryan R, Prout H, Cadbury N, MacBeth F, Butow P, Butler C. Interventions before consultations to help patients address their information needs by encouraging question asking: systematic review. *BMJ*. 2008;337:a485.

Kjaergard LL, Krogsgaard K, Gluud C. Interferon alfa with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials. *BMJ*. 2001;323(7322):1151-5.

Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P, Hutton B. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2005;330(7488):396-402.

Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*. 2002;288(3):351-7.

Koreny M, Riedmüller E, Nikfardjam M, Siostrzonek P, Müllner M. Arterial puncture closing devices compared with standard manual compression after cardiac catheterization: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;291(3):350-7.

Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, Wadleigh M, DeAngelo DJ, Stone RM, Sakamaki H, Appelbaum FR, Döhner H, Antin JH, Soiffer RJ, Cutler C. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA* 2009;301(22):2349-61.

Langhorne P, Taylor G, Murray G, Dennis M, Anderson C, Bautz-Holter E, Dey P, Indredavik B, Mayo N, Power M, Rodgers H, Ronning OM, Rudd A, Suwanwela N, Widen-Holmqvist L, Wolfe C. Early supported discharge services for stroke patients: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2005;365(9458):501-6.

Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.

Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2006;332(7537):328-36.

Legg L, Langhorne P; Outpatient Service Trialists. Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: systematic review of randomised trials. *Lancet*. 2004;363(9406):352-6.

Leichsenring F, Rabung S. Effectiveness of long-term

psychodynamic psychotherapy: a meta-analysis. JAMA. 2008;300(13):1551-65.

Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding. BMJ. 2005;330(7491):568.

Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet. 2009;373(9657):31-41.

Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2003;361(9369):1581-9.

Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. JAMA. 2007;298(10):1180-8.

Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet. 2005;366(9496):1545-53.

Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. JAMA. 2003;290(23):3115-21.

Madsen MV, Gøtzsche PC, Hróbjartsson A. Acupuncture treatment for pain: systematic review of randomised clinical trials with acupuncture, placebo acupuncture, and no acupuncture groups. BMJ. 2009;338:a3115.

Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. BMJ. 2003;327(7421):955-60.

Masip J, Roque M, Sánchez B, Fernández R, Subirana M, Expósito JA. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2005;294(24):3124-30.

McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, Dryden DM, Page RL, Hlatky MA, Rowe BH.

Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. JAMA. 2007;297(22):2502-14.

McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, Armstrong PW. Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: systematic review. BMJ. 2001;323(7319):957-62.

McCallum IJ, King PM, Bruce J. Healing by primary closure versus

open healing after surgery for pilonidal sinus: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7649):868-71.

McDonald MA, Simpson SH, Ezekowitz JA, Gyenes G, Tsuyuki RT. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: systematic review. *BMJ*. 2005;331(7521):873.

McIntyre LA, Fergusson DA, Hébert PC, Moher D, Hutchison JS. Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA*. 2003;289(22):2992-9.

Middleton LJ, Champaneria R, Daniels JP, Bhattacharya S, Cooper KG, Hilken NH, O'Donovan P, Gannon M, Gray R, Khan KS; International Heavy Menstrual Bleeding Individual Patient Data Meta-analysis Collaborative Group, Abbott J, Barrington J, Bhattacharya S, Bongers MY, Brun JL, Busfield R, Sowter M, Clark TJ, Cooper J, Cooper KG, Corson SL, Dickersin K, Dwyer N, Gannon M, Hawe J, Hurskainen R, Meyer WR, O'Connor H, Pinion S, Sambrook AM, Tam WH, van Zon-Rabelink IA, Zupi E. Hysterectomy, endometrial destruction, and levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) for heavy menstrual bleeding: systematic review and meta-analysis of data from individual patient. *BMJ*. 2010;341:c3929.

Mills GD, Oehley MR, Arrol B. Effectiveness of beta lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *BMJ*. 2005;330(7489):456.

Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA*. 2006;296(15):1885-99.

Muldoon MF, Manuck SB, Mendelsohn AB, Kaplan JR, Belle SH. Cholesterol reduction and non-illness mortality: meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2001;322(7277):11-5.

Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(19):2277-85.

Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(24):2457-71.

NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, Le Chevalier T, Le Pechoux C, Parmar MK, Pignon JP, Souhami RL, Stephens RJ, Stewart LA, Tierney JF, Tribodet H, van Meerbeeck J. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient

data. *Lancet*. 2010;375(9722):1267-77.

Nunes EV, Levin FR. Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;291(15):1887-96.

Oliver D, Connelly JB, Victor CR, Shaw FE, Whitehead A, Genc Y, Vanoli A, Martin FC, Gosney MA. Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2007;334(7584):82.

Ost D, Tepper J, Mihara H, Lander O, Heinzer R, Fein A. Duration of anticoagulation following venous thromboembolism: a meta-analysis. *JAMA*. 2005;294(6):706-15.

Pannu N, Klarenach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA*. 2008;299(7):793-805.

Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie LD. Effectiveness of hip protectors for preventing hip fractures in elderly people: systematic review. *BMJ*. 2006;332(7541):571-4.

Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2004;328(7441):668.

Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326(7399):1111.

Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Graham P, Bersten AD. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet*. 2006;367(9517):1155-63.

Phillips CO, Wright SM, Kern DE, Singa RM, Shepperd S, Rubin HR. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;291(11):1358-67.

Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*. 2010;303(17):1729-37.

Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of

randomised controlled trials. BMJ. 2002;324(7339):705.

Polyzos NP, Polyzos IP, Zavos A, Valachis A, Mauri D, Papanikolaou EG, Tzioras S, Weber D, Messinis IE. Obstetric outcomes after treatment of periodontal disease during pregnancy: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010;341:c7017.

Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. BMJ. 2001;322(7297):1271-4.

Ranji SR, Goldman LE, Simel DL, Shojania KG. Do opiates affect the clinical evaluation of patients with acute abdominal pain? JAMA. 2006;296(14):1764-74.

Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Broadley KE, Johnston SR. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. BMJ. 2003;327(7413):469.

Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. BMJ. 2007;335(7631):1194-9.

Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet. 2010;375(9716):735-42.

Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. JAMA. 2005;294(15):1934-43.

Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, Califf RM. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA. 2005;294(13):1664-70.

Shekelle PG, Hardy ML, Morton SC, Maglione M, Mojica WA, Suttorp MJ, Rhodes SL, Jungvig L, Gagné J.

Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: a meta-analysis. JAMA. 2003;289(12):1537-45.

Sin DD, Man J, Sharpe H, Gan WQ, Man SF. Pharmacological management to reduce exacerbations in adults with asthma: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2004;292(3):367-76.

Singh S, Loke Y, Furberg C. Inhaled anticholinergics and risk of

major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(12):1439-50.

Skalsky K, Yahav D, Bishara J, Pitlik S, Leibovici L, Paul M. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2008;336(7646):701-4.

Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabaté M, Suttorp MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, Petronio AS, Nordmann AJ, Diem P, Meier B, Zwahlen M, Reichenbach S, Trelle S, Windecker S, Jüni P. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9591):937-48.

Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabaté M, Suttorp MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, De Carlo M, Erglis A, Chechi T, Ortolani P, Schalij MJ, Diem P, Meier B, Windecker S, Jüni P. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1331.

Stewart L. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*. 2002;359(9311):1011-8.

Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ*. 2004;329(7470):828.

Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci A, Craig JC. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ*. 2008;336(7645):645-51.

Stuck A, Egger M, Hammer A, Minder C, Beck J. Home visits to prevent nursing home admission and functional decline in elderly people: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA*. 2002;287(8):1022-8.

Tang B, Eslick G, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9588):657-66.

The Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet*. 2002;359(9303):294-302.

Torgerson D, Bell-Syer, S. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2001;285(22):2891-7.

Trikalinos T, Alsheikh-Ali A, Tatsioni A, Nallamothu B, Kent D. (2009). Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet*. 373(9667):911-8.

Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA*. 2003;289(2):210-6.

UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361(9360):799-808.

Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, Bonnem SJ, Connell J, Cooper DS, Bucher HC, Müller-Brand J, Müller B. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2007;334(7592):514.

Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ*. 2005;331(7520):810.

Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(8):933-44.

Winkley K, Ismail K, Landau S, Eisler I. Psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.

BMJ. 2006;333(7558):65.

Winzenberg T, Shaw K, Fryer J, Jones G. Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2006;333(7572):775

Yazdanpanah Y, Sissoko D, Egger M, Mouton Y, Zwahlen M, Chêne G. Clinical efficacy of antiretroviral combination therapy based on protease inhibitors or non-nucleoside analogue reverse

transcriptase inhibitors: indirect comparison of controlled trials. BMJ. 2004;328(7434):249.

Young J, De Sutter A, Merenstein D, van Essen GA, Kaiser L, Varonen H, Williamson I, Bucher HC. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data. Lancet. 2008;371(9616):908-14.

7.3. 포함된 메타분석

저자명	출판연도	변수명
Häuser	2009	pain-mean change
Häuser	2009	fatigue
Häuser	2009	sleep
Häuser	2009	depressed mood
Häuser	2009	HRQOL
Madsen	2009	pain
Beswick	2008	physical function-geriatric assessment general elderly people
Kinnersley	2008	question asking (before consultation)
Kinnersley	2008	satisfaction (in consultation)
Rucker	2007	weight reduction with orlistat
Rucker	2007	weight reduction with sibutramine
Winzenberg	2006	bone mineral density
Winkley	2006	psychological distress
Shah	2005	days of hospitalization
Jordan	2002	CD4 count (double vs. mono, ZDV in double and mono)
Pickup	2002	blood Glc concentration
Brocklebank	2001	morning peak expiratory flow rate

7.4. 배제된 메타분석

이질성이 있는 연속형 자료의 메타분석

저자명	출판연도	결과 변수명
Phung	2010	% change in HbA1c
Phung	2010	change in weight
Jackson	2010	headache (tricyclic vs. placebo)
Cooper	2010	pain
Dalal	2010	exercisecapacity (3-12mof/u)
Häuser	2009	pain
Chow	2009	pain reduction
Leucht	2009	overall symptoms-amisulpride
Leucht	2009	overall symptoms-clozapine
Leucht	2009	overall symptoms-olanzapine
Leucht	2009	overall symptoms-quetiapine
Leucht	2009	overall symptoms-risperidone
Leucht	2009	overall symptoms-zotepine
Leucht	2009	positive symptoms-clozapine
Leucht	2009	positive symptoms-olanzapine
Leucht	2009	positive symptoms-risperidone
Leucht	2009	negative symptoms-amisulpride
Leucht	2009	negative symptoms-clozapine
Leucht	2009	negative symptoms-olanzapine
Leucht	2009	negative symptoms-quetiapine
Leucht	2009	negative symptoms-risperidone
Leucht	2009	depression-olanzapine
Leucht	2009	depression-risperidone
Leucht	2009	weight gain-olanzapine
Leucht	2009	weight gain-risperidone
Madsen	2009	pain
Leichsenring	2008	overall outcome-RCT
Beswick	2008	physical function
Beswick	2008	physical function-geriatric assessment frail elderly people
Kinnersley	2008	consultation length (in consultation)
Amori	2007	change in HbA1c (DPP4 inhibitors)

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

Gulani	2007	haemoglobin
Winkley	2006	percentage of glycated haemoglobin
Sin	2004	FEV1(fored expiratory volume in 1 second)
Nunes	2004	HDS(Hamilton Depression Scale)
Ismail	2004	change in HbA1c
Bjordal	2004	pain
Cappuccio	2004	fall in systolic blood pressure
Cappuccio	2004	fall in diastolic blood pressure
Lo	2003	pain
Craig	2002	temperature difference
Jordan	2002	CD4 count (double vs. mono)
Jordan	2002	viral load (double vs. mono)
Jordan	2002	CD4 count (triple vs. double)
Jordan	2002	viral load (triple vs. double)
Pickup	2002	HbA1c
Pickup	2002	total daily insulin dose
Poole	2001	no. of exacerbations

이질성이 없는 이분형 자료의 메타분석

저자명	출판연도	결과 변수명
Phung	2010	overall hypoglycemia
Jun	2010	risk of coronary events (fibrate vs. placebo)
Sattar	2010	risk of incident diabetes
Middleton	2010	dissatisfaction (1st vs. 2nd generation endometrial destruction)
Hopley	2010	reoperation
Hopley	2010	dislocation
Bachmann	2010	admission at discharge
Bachmann	2010	admission (3-12 mo f/u)
Bachmann	2010	mortality at discharge
Bachmann	2010	mortality (3-12 mo f/u)
Horvath	2010	Caesarean section
Dalal	2010	completers (순응도)
Edwards	2010	mortality
Almeida	2009	unsatisfactory recovery with/without antiviral
Almeida	2009	unsatisfactory recovery with/without corticosteroids
Berger	2009	Prevention of Composite Cardiovascular End Points
Berger	2009	Prevention of Nonfatal MI
Berger	2009	Prevention of Nonfatal Stroke

Berger	2009	Prevention of Cardiovascular Death
Berger	2009	Prevention of Major Bleed
Trikalinos	2009	death (BMS vs PTCA)
Trikalinos	2009	MI (BMS vs PTCA)
Trikalinos	2009	CABG (BMS vs PTCA)
Ford	2009	viral suppression (DOT vs self-administered treatment)
Burns	2009	mortality
Burns	2009	ventilator associated pneumonia
Law	2009	CHD+beta-blocker+CHD (clinical history)+entry at MI
Law	2009	CHD+beta-blocker+CHD(clinical history)+entry after long-term CHD
Law	2009	CHD+other than beta-blocker+no CHD(clinical history)
Law	2009	CHD+no vascular disease(clinical history)
Law	2009	CHD+CHD(clinical history)
Law	2009	CHD+Storke(clinical history)
Law	2009	Storke+CHD(clinical history)
Law	2009	Storke+Storke(clinical history)
Law	2009	CHD+thiazides
Law	2009	CHD+ACE inhibitor
Law	2009	CHD+CCB
Law	2009	Storke+thiazides
Law	2009	Storke+ACE inhibitor
Law	2009	CHD+thiazides vs. other
Law	2009	CHD+beta-blocker vs. other
Law	2009	CHD+ACE inhibitor vs. other
Law	2009	CHD+ARB vs. other
Law	2009	Stroke+thiazides vs. other
Law	2009	Stroke+beta-blocker vs. other
Law	2009	Stroke+ACE inhibitor vs. other
Law	2009	Stroke+CCBvs.other
Law	2009	CHD+pre-tx diastolic BP 85-9 mmHg
Law	2009	CHD+pre-tx systolic BP 120-9 mmHg
Law	2009	CHD+pre-tx systolic BP 130-9 mmHg
Law	2009	CHD+pre-tx systolic BP 150-9 mmHg
Law	2009	Stroke+pre-tx systolic BP 150-9 mmHg
Singh	2008	Major Adverse Cardiovascular Outcomes Composite-all
Singh	2008	Major Adverse Cardiovascular Outcomes Composite-shortterm
Wiener	2008	hospital mortality
Bennett	2008	VTE rates
Bangalore	2008	non fatal MI

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

Bangalore	2008	MI
Bangalore	2008	perioperative bradycardia
Bangalore	2008	perioperative hypotension
Bangalore	2008	perioperative bronchospasm
Young	2008	cure
Beswick	2008	death
Ford	2008	global symptoms of IBS or abdominal pain (fibre)
Stettler	2008	SES vs. BMS, overall mortality(1yr)+pts w DM
Stettler	2008	SES vs. BMS, TLR(1yr)+pts w DM
Stettler	2008	SES vs. BMS, overall mortality(1yr)+pts w/o DM
McCallum	2008	recurrence rate
Stalsky	2008	overall failure
Strippoli	2008	all cause mortality
Strippoli	2008	cardiovascular mortality
Strippoli	2008	withdrawal rates
McAlister	2007	All-Cause Mortality
Bridge	2007	response (MDD, All participants)
Bridge	2007	response (MDD, Adolescents)
Bjelakovic	2007	mortality (in trials with low ROB)
Bjelakovic	2007	mortality (in trials with high ROB)
Tang	2007	fracture risk
Barker	2007	recurrence of pneumothoraces
Barker	2007	Relative risk of recurrence of pneumothorax
Askie	2007	Maternal pre-eclampsia
Afshari	2007	mortality
Chan	2007	overall mortality
Walter	2007	tx failure, after radioiodine
Gillies	2007	type 2 diabetes, life style intervention
Gillies	2007	type 2 diabetes, pharmacological and herbal interventions
Nissen	2007	myocardial infarctions
Nissen	2007	cardiovascular deaths
Bazzano	2006	cardiovascular disease
Bazzano	2006	coronary heart disease
Bazzano	2006	all-cause mortality
Mozaffarian	2006	total mortality
Briel	2006	death, nonfatal MI, nonfatal stroke (1-month follow-up)
Briel	2006	death, nonfatal MI, nonfatal stroke (4-month follow-up)

Dale	2006	cancer incidence
Dale	2006	cancer death
Chou	2006	death or disease progression
Peter	2006	mortality (CPAP vs standard therapy)
Peter	2006	the need for mechanical ventilation (CPAP vs standard therapy)
Keeley	2006	short-term death
Keeley	2006	short-term non-fatal reinfarction
Keeley	2006	short-term urgent target vessel revascularisation
Keeley	2006	short-term major bleeding
Heneghan	2006	thromboembolic events
Heneghan	2006	major haemorrhage
Kapoor	2006	perioperative death rates
Biau	2006	anterior knee pain
Lee	2006	occurrence of hepatitis B
Masip	2005	death
Masip	2005	need to intubate
Schneider	2005	death
Shah	2005	mortality
Ost	2005	recurrent VTE, prolonged vs. short-term anticoagulation
Ost	2005	prolonged vs. short-term anticoagulation
Andraws	2005	total mortality
Luca	2005	30-day mortality
EBCTCG	2005	isolated local recurrence
EBCTCG	2005	breast cancer mortality
Lindholm	2005	Mortality of all causes
Hodson	2005	CMV occurrence, overall
Hodson	2005	all-cause mortality
Langhorne	2005	combined outcome of death or dependency in ADL
Webster	2005	graft loss censored for death (1 year)
Leontiadis	2005	mortality
Mills	2005	number of patients failing to achieve clinical cure
Bath	2005	stroke event
Sin	2004	exacerbations
Koreny	2004	groin hematoma
Koreny	2004	groin bleeding
Koreny	2004	pseudoaneurysm
Babapulle	2004	all-cause mortality
Babapulle	2004	myocardial-infarction
Babapulle	2004	target-lesion revascularisation
Babapulle	2004	major adverse cardiac events
Babapulle	2004	angiographic restenosis
Outpatient	2004	deterioration

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

Service Trialists		
Hooper	2004	serious gastrointestinal complications- Selective COX-2 v COX-1
Hooper	2004	serious gastrointestinal complications-Specific COX-2 v COX-1
Hooper	2004	symptomatic ulcers- Selective COX-2 v COX-1
Hooper	2004	symptomatic ulcers-Specific COX-2 v COX-1
Ives	2004	mortality-MAOI
Holdgate	2004	incidence of vomiting-as adverse event
Paul	2004	all cause fatality
Yazdanpanah	2004	progression to AIDS or death
McIntyre	2003	mortality
Shekelle	2003	weight loss, ephedrine and caffeine vs. placebo
Leucht	2003	EPS, <600 mg/day chlorpromazine
Geddes	2003	relapse by duration of treatment (4-6 months)
Geddes	2003	efficacy (antidepressant vs. placebo)
Magee	2003	stillbirth
Paul	2003	all cause fatality
Paul	2003	treatment failure (different beta lactam)
Stuck	2002	nursing home admission
Furukawa	2002	depression (at 4 weeks)
DiCenso	2002	initiation of sexual intercourse (young women)
DiCenso	2002	initiation of sexual intercourse (young men)
Heyland	2001	mortality
Heyland	2001	number of patients with new infectious complication
Torgerson	2001	HRT and fracture
Green	2001	overall and progression-free survival
McAlister	2001	all cause mortality
Hooper	2001	total mortality
Hooper	2001	cardiovascular mortality
Hooper	2001	combined cardiovascular events
Muldoon	2001	non-illness mortality

이질성이 있는 이분형 자료의 메타분석

저자명	출판연도	결과 변수명
Phung	2010	HbA1c Goal Achieved
Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration	2010	reduction in LDLcholesterol

Polyzos	2010	1' outcome - preterm birth (<37 weeks)
Bachmann	2010	functional improvement (3-12 mo f/u)
Annane	2009	mortality
Trikalinos	2009	TVR/TLR (BMS vs. PTCA)
Leucht	2009	use of antiparkinsonian medication (EPS)-amisulpride
Leucht	2009	EPS-olanzapine
Leucht	2009	EPS-quetiapine
Leucht	2009	EPS-risperidone
Leucht	2009	sedation-clozapine
Leucht	2009	sedation-resperidone
Law	2009	CHD+other than beta-blocker+CHD (clinical history)
Law	2009	Stroke+no vascular disease (clinical history)
Law	2009	CHD+CCB vs. other
Law	2009	CHD+pre-tx diastolic BP 75-9 mmHg
Law	2009	Stroke+pre-tx diastolic BP 75-9 mmHg
Law	2009	Stroke+pre-tx diastolic BP 85-9 mmHg
Law	2009	Stroke+pre-tx systolic BP 130-9 mmHg
Nalluri	2008	Venous Thromboembolism
Keiser	2008	Ascaris lumbricoides infection
Keiser	2008	Hookworm infection
Beswick	2008	not living at home
Beswick	2008	nursing home admission
Beswick	2008	hospital admission
Beswick	2008	people with falls
Ford	2008	global symptoms of IBS or abdominal pain (antispasmodics)
Stettler	2008	SES vs. BMS, TLR(1yr)+pts w/o DM
Gates	2008	number of fallers during f/u
Chan	2007	risk of ventilator associated pneumonia
Clasen	2007	preventing diarrhoea
Clasen	2007	preventing diarrhoea
Clasen	2007	preventing diarrhoea
Oliver	2007	multifaceted intervention in hospital-falls
Mozaffarian	2006	total mortality
Ranji	2006	changes in abdominal examination results
Chou	2006	virological suppression
Chou	2006	withdrawals d/t adverse events
Kapoor	2006	perioperative death or acute coronary syndrome event rates
Hooper	2006	mortality (RCT data, high omega 3 vs. low/control)
Hooper	2006	mortality (RCT data, marine omega 3 only)
Hooper	2006	CV events (RCT data, high omega 3 vs. low/control)
Parker	2006	hip fractures (hip protectors vs. control)

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

Andraws	2005	Acute Coronary Syndrome (myocardial infarction and unstable angina)
Luca	2005	long-term mortality
Lindholm	2005	stroke
Lindholm	2005	MI
McDonald	2005	risk of MI (ARB vs. placebo)
Dennis	2005	postnatal depression - all trials
Leontiadis	2005	rebleeding
Delbaldo	2004	tumor response rate, doublet vs. single
Delbaldo	2004	tumor response rate, triplet vs. doublet
Sin	2004	exacerbations
Phillips	2004	risk of readmission
Bjelakovic	2004	incidence of all gastrointestinal cancers combined
International Artemisinin Study Group	2004	parasitological failure rates by day 14
International Artemisinin Study Group	2004	parasitological failure rates by day 28
Strippoli	2004	risk of progression from microalbuminuria to macroalbuminuria
Strippoli	2004	rate of progression from microalbuminuria to normoalbuminuria
Annane	2004	all cause mortality
Chang	2004	falling at least once
Chang	2004	monthly rate of falling
The UK ECT Review Group	2003	depressive symptoms
Geddes	2003	relapse of depression (antidepressant vs. placebo)
Magee	2003	any maternal side effect
Edwards	2003	uptake of test
Ross	2003	hypercalcaemia
Paul	2003	all adverse event
Ko	2002	adverse effects of β -blockers (fatigue)
Stuck	2002	functional status decline
Stuck	2002	mortality
Gera	2002	all recorded illnesses
Furukawa	2002	depression (at 6-8 weeks)
Jordan	2002	disease progression or death (mono vs. placebo)
Jordan	2002	disease progression or death (double vs. mono)
Cummings	2001	monotherapy (INF) vs. combination therapy (INF+ribavirin)
Duley	2001	pre-eclampsia

Duley	2001	preterm delivery
Duley	2001	stillbirth and neonatal death
Duley	2001	small for gestational age babies

이질성이 없는 생존형 자료의 메타분석

저자명	출판연도	결과 변수명
The GASTRIC Group	2010	overall survival
The GASTRIC Group	2010	disease-free survival
NSCLC Meta-analyses Collaborative Group	2010	survival (surgery vs. surgery+chemotherapy)
NSCLC Meta-analyses Collaborative Group	2010	survival (surgery+radiotherapy vs. surgery+radio+chemo)
Bohlius	2009	mortality in all patients with cancer during active study periods
Bohlius	2009	mortality in chemotherapy trials during active study periods
Bennett	2008	mortality rate
Kastrati	2007	death (5-year survival)
Kastrati	2007	death in patients with DM
Lincoff	2007	death, MI, stroke
Stettler	2007	overall mortality (SES vs. BMS)
Stettler	2007	cardiac mortality (SES vs. BMS)
Stettler	2007	myocardial infarction (SES vs. BMS)
Stettler	2007	death or myocardial infarction (SES vs. BMS)
Stettler	2007	definite stent thrombosis (SES vs. BMS)
Stettler	2007	late definite stent thrombosis (SES vs. BMS)
Stettler	2007	target lesion revascularisation (SES vs. BMS)
Stettler	2007	overall mortality (SES vs. PES)
Stettler	2007	cardiac mortality (SES vs. PES)
Stettler	2007	myocardial infarction (SES vs. PES)
Stettler	2007	death or myocardial infarction (SES vs. PES)
Stettler	2007	definite stent thrombosis (SES vs. PES)
Stettler	2007	late definite stent thrombosis (SES vs. PES)
Stettler	2007	target lesion revascularisation (SES vs. PES)
Glioma Meta-analysis Trialists Group	2002	HR (RT+chemo vs. RT alone)
Colorectal Cancer Collaborative	2001	mortality (radiotherapy vs. control)

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

Group		
Colorectal		
Cancer	2001	isolated local recurrence (preoperative RT vs. postoperative RT)
Collaborative		
Group		
Colorectal		
Cancer	2001	mortality from rectal cancer
Collaborative		
Group		

이질성이 있는 생존형 자료의 메타분석

저자명	출판연도	결과 변수명
Koreth	2009	overall RFS
Koreth	2009	overall survival
Bourhis	2006	death
Bourhis	2006	head and neck cancer death
Bourhis	2006	locoregional control
Bourhis	2006	local control
Green	2001	overall survival

7.5. 현황조사표

저자	연도	이질성 탐색	이질성 탐색방법	소규모 연구영향 (출판비돌림 포함)	용어
A David Edwards	2010	Y	CochraneQ, I ²	N	-
A. Michael Lincoff	2007	Y	Cochrane Q, I ²	N	-
Aaron S. Kesselheim	2008	N	-	N	-
Adnan Kastrati	2007	Y	CochraneQ, I ²	N	study selection bias
Adrian Edwards	2003	Y	Cochrane Q	N	-
Alba DiCenso	2002	Y	Cochrane Q	N	-
Alexander C Ford	2008	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Allanah Barker	2007	Y	I ²	N	-
Andrea Cipriani	2009	Y	I ²	N	-
Andreas E. Stuck	2002	Y	τ^2	Y	publication bias
Andrew D Beswick	2008	Y	I ²	Y	selection bias, publication bias
Angela C Webster	2005	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Anjana Gulani	2007	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Anmol S Kappor	2006	Y	I ²	N	-
Anna Holdgate	2004	Y	Cochrane Q	Y	publication bias
Antithrombotic Trialists' Collaboration	2002	Y	Cochrane Q	N	-
Arash Afshari	2007	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Benjamin M P Tang	2007	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Blood Pressure	2008	Y	Cochrane Q	N	-

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

Lowering Treatment trialists' collaboration					
Blood Pressure Lowering Treatment Trialist's Collaboration	2003	N	–	N	–
Brian M Block	2003	N	–	Y	publication bias
C Heneghan	2006	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Catherine Delbaldo	2004	Y	Cochrane Q	N	–
Charles L. Bennett	2008	Y	Cochrane Q, I ²	N	–
Cholesterol Treatment Trialist's(CTT) Collaborators	2008	Y	Cochrane Q	N	–
Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration	2010	Y	Cochrane Q	N	–
Christoper O. Phillips	2004	Y	Cochrane Q	Y	publication bias
Christoph Stettler	2007	N	–	N	–
Christoph Stettler	2008	Y	τ^2	N	–
Chuanfang Lee	2006	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Cindy-Lee Dennis	2005	Y	Cochrane Q, I ²	N	–
Clare L Gillies	2006	Y	I ²	Y	publication bias
Colin Hopley	2010	Y	I ²	Y	publication bias
Colorectal Cancer Collaborative Group	2001	Y	Cochrane Q	N	–
Daren K.	2001	Y	Cochrane Q	N	–

Heyland					
Dariusz Mozaffarian	2006	Y	Cochrane Q	N	-
David Brocklebank	2001	Y	Cochrane Q	Y	publication bias
David Gunnell	2005	Y	I ²	N	publication bias
David J Biau	2006	Y	Cochrane Q	N	-
David J. Torgerson	2001	Y	Cochrane Q	Y	publication bias
David Oliver	2006	Y	I ²	N	-
David Ost	2005	Y	Cochrane Q	Y	publication bias
Dean Fergusson	2005	N	-	N	-
Dennis T. Ko	2002	Y	Cochrane Q	N	-
Diana Rucker	2007	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Djillali Annane	2009	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Djillali Annane	2004	Y	Cochrane Q	N	-
Don D. Sin	2004	Y	Cochrane Q	N	-
Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group(EBCTC G)	2008	N	-	N	-
Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group(EBCTC G)	2005	N	-	N	-
Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group(EBCTC G)	2005	Y	Cochrane Q	N	-
Edward V. Nunes	2004	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Ee Yuee Chan	2007	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Elisabeth M Hodson	2005	Y	Cochrane Q, I ²	N	-

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비돌림

Ellen C Keeley	2006	Y	I ²	N	-
Falk Leichsenring	2008	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Finlay A McAlister	2001	Y	Cochrane Q	N	-
Finlay A. McAlister	2007	Y	Cochrane Q, I ²	N	-
Francesco P Cappuccio	2004	Y	Cochrane Q	Y	publication bias
Giovanni F M Strippoli	2008	Y	Cochrane Q, I ²	N	-
Giovanni F M Strippoli	2004	Y	CochraneQ, I ²	N	-
Giuseppe De Luca	2005	Y	Breslow-Day test	Y	publication bias
Glioma Meta-a-lysis Trialists(GMT) Group	2002	Y	Cochrane Q	N	publication bias
Goran Bjelakovic	2007	Y	Cochrane Q, I ²	N	-
Goran Bjelakovic	2004	Y	I ²	N	-
Grace H. Lo	2003	Y	Cochrane Q	Y	publication bias
Graham D Mills	2005	Y	Cochrane Q, I ²	N	-
Grigoris I Leontiadis	2005	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Hasnain M Dalal	2010	Y	Cochrane Q, I ²	N	-
Iain J D McCallum	2008	Y	Cochrane Q, I ²	N	-
International Artemisinin Study Group	2004	N	-	N	-
J R Ross	2003	N	이질성이 예상되어 random effect model 사용	N	-
Jan Magnus Bjor dal	2004	Y	Cochrane Q	N	-
Jean Bourhis	2006	Y	Cochrane Q, I ²	N	-
Jean V Craig	2002	N	-	N	-
Jeffrey A. Bridge	2007	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias

Jeffrey L Jackson	2010	Y	I ²	Y	publication bias
Jeffrey S. Berger	2009	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Jennifer Keiser	2008	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Jim Young	2008	Y	I ²	N	–
Jingjing Zhang	2006	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
John A Green	2001	Y	Cochrane Q	N	–
John Koreth	2009	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
John Pickup	2002	Y	Cochrane Q	Y	publication bias
John R Geddes	2003	Y	Cochrane Q	N	–
John R. de Almeida	2009	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
John T Chang	2004	Y	CochraneQ, I ²	Y	publication bias
John Victor Peter	2006	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Josep Masip	2005	Y	Cochrane Q	Y	publication bias
Juan P Casas	2005	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias, small study bias
Julia Bohlius	2009	Y	Cochrane Q, I ²	Y	funnel plot asymmetry
Karen E A Burns	2009	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Karl Horvath	2010	Y	Cochrane Q, I ²	N	–
Keren Skalsky	2008	Y	Cochrane Q, I ²	N	–
Khalida Ismail	2004	Y	Cochrane Q	Y	publication bias
Kirsty Winkley	2006	Y	Cochrane Q	Y	publication bias
Krista M. Dale	2006	Y	Cochrane Q	Y	publication bias
Kristin J. Cummings	2001	Y	Cochrane Q, L'Abbe plot	Y	publication bias
L J Middleton	2010	Y	Cochrane Q, I ²	N	–
Lars Hjalmar Lindholm	2005	Y	Cochrane Q	N	–
Laura A Magee	2003	Y	Cochrane Q	N	–

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비율

Lauralyn A. McIntyre	2003	Y	Cochrane Q	Y	publication bias
Lee Hooper	2006	Y	Cochrane Q, I ²	N	-
Lee Hooper	2004	Y	Cochrane Q	Y	small study effect, publication bias
Lee Hooper	2001	Y	unclear	N	-
Lelia Duley	2001	N	-	Y	publication bias
Lisa M Askie	2007	Y	I ²	N	publication bias
Lise L Kjaergard	2001	Y	unclear	N	-
Lon S. Schneider	2005	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Lydia A. Bazzano	2006	Y	Cochrane Q	Y	publication bias
M R Law	2009	Y	Cochrane Q	N	-
Maria Koreny	2004	Y	I ²	Y	publication bias
Mark A Hlatky	2009	N	-	N	-
Martin A Walter	2007	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Martyn J Parker	2006	Y	Cochrane Q, I ²	N	-
Matias Vested Madsen	2009	Y	I ²	Y	small sample size bias
Matthew F Muldoon	2001	Y	Cochrane Q	N	-
Matthias Briel	2006	Y	Cochrane Q	Y	publication bias
Mical Paul	2004	Y	CochraneQ, I ²	Y	selection bias, publication bias
Mical Paul	2003	Y	Cochrane Q	Y	selection bias, publication bias, small study effect
Michael A McDonald	2005	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Michel D Ferrari	2001	N	-	N	-
Min Jun	2010	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication

					bias
Mohan N Babapulle	2004	N	–	N	publication bias
Monica R. Shah	2005	Y	Cochrane Q	N	–
Natalie A M Cooper	2010	Y	I ²	Y	publication bias
Natalie J Ives	2004	Y	Cochrane Q	N	–
Naveed Sattar	2010	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Neesh Pannu	2008	Y	I ²	Y	publication bias
Nhi-Ha Trinh	2003	Y	Cochrane Q	Y	publication bias
Nikolaos P Polyzos	2010	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
NSCLC Meta-analyses Collaborative Group	2010	Y	Cochrane Q, I ²	N	publication bias
Oliva J. Phung	2010	Y	I ²	Y	publication bias
Outpatient Service Trialists	2004	N	–	N	publication bias
Patricia M Kearney	2006	Y	Cochrane Q	N	–
Paul G. Shekelle	2003	Y	Cochrane Q	Y	publication bias
Paul Kinnersley	2008	Y	Cochrane Q, I ²	N	–
Peter Jüni	2004	Y	I ²	N	–
Peter Langhorne	2005	Y	Cochrane Q	N	publication bias
Philip M W Bath	2005	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Phillippa J Poole	2001	Y	Breslow-Day test	N	–
Rachel Jordan	2002	Y	Cochrane Q	Y	publication bias
Renda Soylemez Wiener	2008	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Renee E. Amori	2007	Y	I ²	N	–
Richard	2005	Y	Cochrane Q	Y	publication

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비율

Andraws					bias
Roberta T Chow	2009	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Roger Chou	2006	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
S Gates	2007	Y	I ²	N	-
Shobha Rani Nalluri	2008	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Sonal Singh	2008	Y	Cochrane Q, I ²	N	-
Sripal Bangalore	2008	Y	I ²	Y	publication bias
Stefan Bachmann	2010	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Stefan Leucht	2008	Y	I ²	Y	publication bias
Stefan Leucht	2003	Y	Cochrane Q	Y	publication bias
Steven E. Nissen	2007	Y	Cochrane Q	Y	small study effect
Sumant R. Ranji	2006	Y	Cochrane Q, I ²	N	-
T Jefferson	2006	Y	I ²	N	-
T Jefferson	2005	Y	I ²	N	-
Tania Winzenberg	2006	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Tarun Gera	2002	Y	Cochrane Q	Y	bias
The Direct Thrombin Inhibitor Trialist's Collaborative Group	2002	Y	Cochrane Q	N	publication bias
The GASTRIC Group	2010	Y	Cochrane Q, I ²	N	-
The UK ECT Review Group	2003	N	-	Y	publication bias
Thomas A Trikalinos	2009	Y	I ²	N	publication bias
Thomas A Trikalinos	2009	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication bias
Thomas Clasen	2007	Y	Cochrane Q, I ²	N	-
Tom Burns	2007	Y	unclear	N	-
Toshi A Furukawa	2002	Y	Cochrane Q, visual inspection	Y	publication bias
Winfried	2009	Y	Cochrane Q, I ²	Y	publication

Häuser					bias
Yazdan	2004	Y	τ^2	N	-
Yazdanpanah					

7.6. 매뉴얼

체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 출판비돌림 탐색과 보정 방법

1. 배경

체계적 문헌고찰(systematic reviews)은 특정 연구질문에 대해 현존하는 이용 가능한 모든 연구결과를 체계적이고 과학적인 방법으로 종합, 분석하는 연구방법으로, 근거의 계층 피라미드(evidence hierarchy)에서 가장 상위단계에 있으며 의료기술평가(health technology assessment, HTA)에서 해당 치료의 효과 및 안전성 평가 시 활용되는 핵심적인 연구 방법 중 하나이다.

그러나 체계적 문헌고찰은 기본적으로 기존에 보고된 연구결과를 요약하는 것이기 때문에 보고비돌림(reporting bias)에 취약하다.

(보고비돌림의 종류와 정의는 보고서 p.2 참고)

2. 출판비돌림과 소규모 연구영향

2.1. 출판비돌림(publication bias)

보고비돌림 중의 하나로, 연구결과의 방향성과 통계적 유의성에 따라서 연구의 출판 상태가 달라짐으로 인하여 발생한다.

일반적으로 실험적 치료의 효과의 방향성이 있고 통계적으로 유의하면 더 잘 출판되거나 더 빠른 시일 내에 출판되며, 결과적으로 체계적 문헌고찰에 포함될 가능성이 높다.

따라서 출판비돌림이 있는 체계적 문헌고찰 연구에서는 효과가 과대추정될 수 있다.

2.2. 소규모 연구영향(small study effect)

소규모 연구영향은 표본크기가 작은 연구들의 결과와 표본크기가 큰 연구들의 결과가 다르게 나타나는 현상을 말한다. 일반적으로 소규모 연구에서 효과를 과대 추정하는 경향이 있는데, 실제 효과의 크기보다 과대 추정된 소규모 연구들이 메타분석에 포함되면 이러한 소규모 연구들에 의해 메타분석의 효과크기가 커지게 된다.

출판비돌림은 소규모 연구영향을 일으키는 여러 가지 원인 중 하나로, <그림 1>과 같은 관계로 표현될 수 있다.

(소규모 연구영향을 일으키는 원인들에 대한 상세 내용은 보고서 p.4 참고)

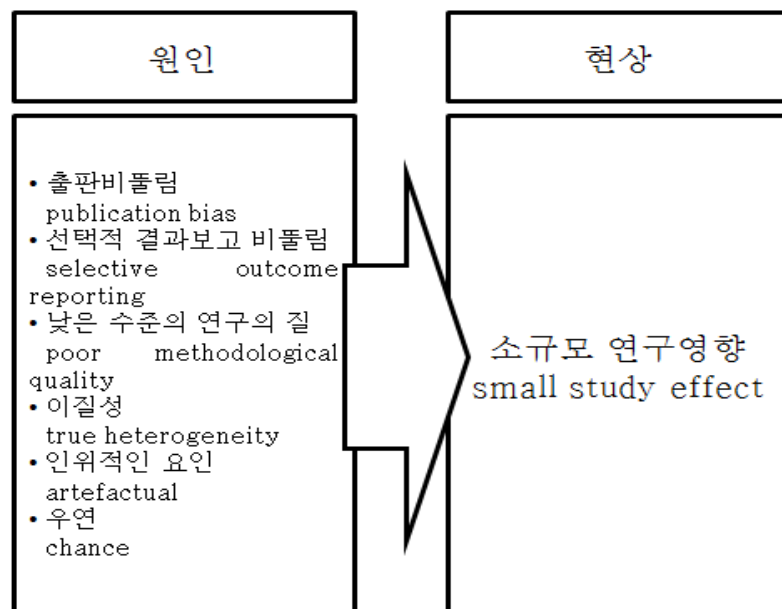


그림 1. 출판비돌림과 소규모 연구영향의 관계

3. 소규모 연구영향 및 출판비돌림 탐색방법

출판비돌림(원인)을 바로 탐색하기는 어려우며 소규모 연구영향(현상)을 먼저 탐색하고, 소규모 연구영향이 관찰된 경우 그 원인이 출판비돌림일 가능성이 있는지 추가적으로 탐색한다.

소규모 연구영향과 출판비돌림 탐색 시에는 여러 대안을 고려하여 탐색하고 비돌림 가능성을 강력히 시사하는 결과가 관찰되는 경우 연구결과

에 미치는 영향에 대하여 충분히 고찰해야 한다.

3.1. 그래프를 이용한 방법

(1) Funnel plot

포함된 개별연구의 표본크기(세로축)에 대한 추정된 효과크기(가로축)의 관계를 제시하는 산포도로, 통합된 효과크기를 기준으로 연구들이 비대칭적으로 분포된 경우 소규모 연구영향의 가능성을 제시한다.

포함된 개별연구들을 특성에 따라 funnel plot을 구분하여 그렸을 때 비대칭성이 사라지거나 비대칭성의 양상이 바뀔 수도 있으므로 유의하도록 한다.

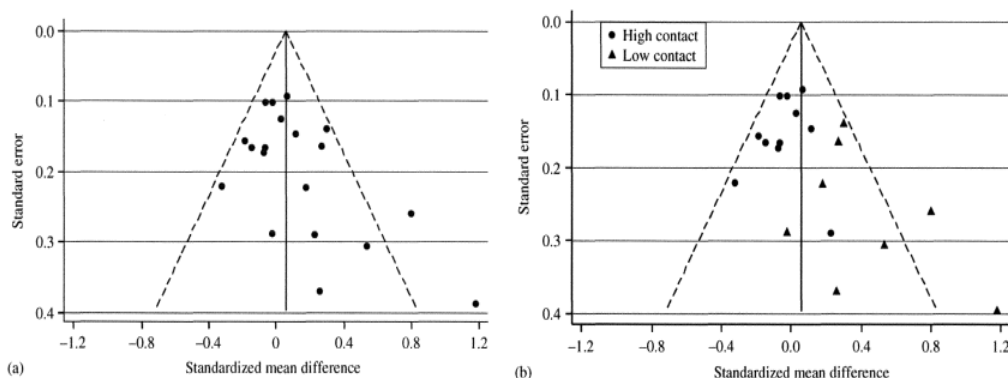


그림 2. Funnel plots (좌) 개별연구들을 특성에 따른 구분 없이 그림;
(우) 개별연구들을 특성(접촉 횟수)에 따라 구분하여 그림
(Raudenbush et al., 1984)

(2) Contour-enhanced funnel plot

Funnel plot에 포함된 개별연구들의 결과의 유의성에 대한 정보를 추가한 그림으로, 비대칭성이 나타난 경우(소규모 연구영향이 관찰된 경우) 다른 원인들과 출판비돌림을 구분하는데 도움이 된다.

치료효과의 방향성과 통계적 유의성을 바탕으로 비대칭성의 원인이 출판비돌림인지 판단하게 되며, 치료효과가 유의하지 않거나 효과가 없는 연구가 결측되었을 경우 출판비돌림의 가능성 있다고 판단할 수 있다.

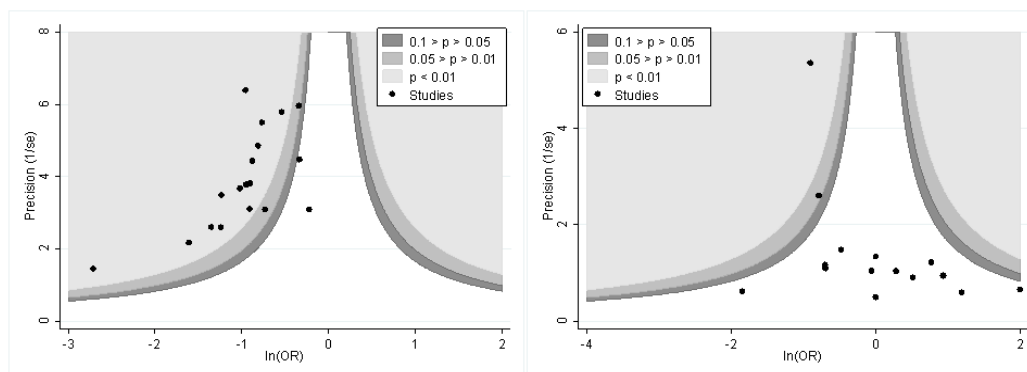


그림 3. Contour-enhanced funnel plot (Sterne et al., 2011(a)):
 (좌) 통계적으로 유의하지 않은 연구들이 결측되었으므로 출판비뚤림 가능성 있음;
 (우) 통계적으로 유의한 연구들이 결측되었으므로 출판비뚤림 가능성이 낮음.

3.2. 통계적 모형 활용

(1) Begg와 Mazumdar의 순위상관검정

순위상관을 기반으로 한 비모수 검정방법으로서, 포함된 개별연구들의 효과추정치와 이의 분산 간의 순위상관을 검정한다.

유의확률(P값)이 유의수준(예 : 0.10)을 기준으로 값이 더 낮게 나온 경우 효과추정치와 분산 사이의 순위상관이 없다는 귀무가설을 기각하게 되므로 소규모 연구영향이 관찰되었다고 해석한다.

(2) Egger 검정

메타 회귀분석 방법의 일종으로 포함된 개별연구들의 효과추정치와 표준 오차의 선형관계를 통계적으로 검정한다. 해석방법은 Begg와 Mazumdar의 순위상관검정과 동일하다.

(3) 기타모형

Egger 검정은 연속형 자료를 사용한 분석에서는 소규모 연구영향을 잘 탐색하지만, 이분형 자료의 경우 효과추정치와 표준오차의 수학적 연관성 때문에 소규모 연구영향이 부재한 상태에서도 마치 둘 간의 관련성이 있는 것처럼 위양성의 결과를 가져올 수 있다.

이에 대한 대안으로서, 이분형 자료에 대하여 Harbord, Peters, Rücker 등의 검정법이 제안되었다.

(각 모형에 대한 상세내용은 보고서 pp.32-33 참고)

Stata를 이용한 소규모 연구영향 및 출판비돌림 탐색(Stata 12)

(1) Funnel plot과 contour-enhanced funnel plot

metafunnel _ES se(_ES)

_ES: 효과크기, se(_ES): 표준오차

confunnel _ES se(_ES), metric(invse)

→ metric(invse)을 추가하면 y축이 역표준오차(inverse-standard error)로 바뀌어 모양이 다른 그래프가 그려짐

(2) Begg 순위상관검정

metabias _ES se(_ES), begg

(3) Egger 검정

metabias _ES se(_ES), egger(graph)

→ (graph)를 추가하면 검정결과와 함께 그래프를 제시함

3.3. 통계적 모형활용의 권고사항³⁾

(1) 모든 유형의 결과변수

- 검정력을 유지하기 위하여 메타분석에 충분한 수(예 : 10개)의 개별 연구가 포함되어 있을 때 실시한다.
- 메타분석에 포함된 개별 연구들이 모두 유사한 크기(또는 효과추정치의 표준오차가 유사)일 때에는 시행하지 않는 것을 권고한다. (연구크기의 유사한 정도를 판단할 지침은 아직 없음)
- 통계적 검정결과는 funnel plot 등에 의한 시각적 조사결과를 함께 고려하여 해석해야 한다. (예 : 소규모 연구들이 더 큰 혹은 더 작은 효과크기를 유도하는 경향이 있는가? 이상치를 나타내거나 메타분석에 크게 영향을 미치는 연구들이 있는가? 하나의 연구에 의해 p값이 영향

3) Stern et al., 2011(b). Cochrane handbook (2011)의 출판비돌림 탐색방법에 대한 권고사항을 확장(extended) 및 적용(adapted)하였음

을 받는가?)

- 소규모 연구영향이 관찰되었을 때, 출판비돌림은 여러 가지 가능한 원인 중 한 가지로 고려되어야 한다.
- 검정결과는 소규모 연구영향과 출판비돌림 문제를 고려해야 한다는 것을 알려주기는 하지만 이에 대한 해결책은 제시하지 않는다.
- 소규모 연구영향을 탐색하는 검정법들은 대체로 낮은 검정력을 가지고 있기 때문에 특정 검정법이 소규모 연구영향의 가능성을 제시하지 않더라도 그 가능성을 완전히 배제할 수는 없다.

(2) 연속형 결과변수

- 평균차(mean difference) 측정된 경우 Egger 검정법을 사용하는 것을 제안한다. 일반적으로 Egger 검정법의 검정력은 이분형 자료보다 연속형 자료에서 더 높다고 알려져 있으나 그렇다고 해서 포함된 개별 연구 수가 충분하지 않을 때에도 수행해도 된다는 것을 의미하지는 않는다.
- 표준화된 평균차(standard mean difference)로 측정된 경우 Egger 검정법을 사용할 수는 있겠으나 장단점에 대한 충분한 연구는 이루어지지 않았다.
- Begg 순위상관검정은 Egger보다 검정력이 낮기 때문에 대체로 추천되지 않는다고 알려져 있으나 포함된 개별 연구 수가 충분하지 않은 경우에는 참고적으로 사용할 수 있다.

(3) 이분형 결과변수

- Egger 검정법을 사용할 수 있겠으나 효과크기와 표준오차의 수학적 연관성으로 인하여 위양성 결과를 가져올 수 있다.
- 따라서 오즈비로 측정된 경우에서 검정력은 유지하면서 수학적 연관성으로 인한 위양성 결과를 피할 수 있는 Harbord 검정법과 Peters 검정법을 사용하는 것을 제안한다. 단, 두 검정법은 연구 간 이질성에 의해서 발생한 위양성 결과를 피하지는 못하므로 이질성이 관찰되지 않

았을 경우에 사용한다.

- Rücker 검정법은 치료효과가 큰 경우뿐만 아니라 연구 간 이질성이 존재하는 경우에 발생하는 위양성 결과도 피할 수 있으므로, 연구 간 상당한 이질성이 관찰되었을 때 사용할 수 있다. 단, 역사인함수 변환에 기초하므로 해석이 어렵다는 단점이 있으며 이질성이 없을 때는 약간 보수적인 결과를 도출한다.
- 어떤 통계적 검정법을 사용할지는 대상이 되는 메타분석의 맥락을 충분히 고려하여 사전에 결정하는 것이 좋으며, 사후에 여러 검정법을 적용하여 극단적으로 다른 결과가 나오는 경우 해석이 어려울 수 있다.

3.4. 하위그룹 분석과 메타회귀분석

메타분석에서 연구크기가 소규모인 연구와 대규모인 연구로 나누어 하위그룹 분석을 수행하고 효과추정치 비교함으로써 소규모 연구영향의 존재 여부를 확인할 수 있다.

하위그룹 분석의 연장선상에서, 두 하위그룹 간 효과추정치가 유의하게 다른지 확인하기 위하여 메타회귀분석을 시행할 수 있다.

메타회귀분석을 활용하여 연구 크기에 따라 효과크기가 유의하게 달라지는지를 여부를 검증할 수 있으며, 이 때 설명변수로는 일반적으로 표준 오차를 사용함. Egger 검정법은 이러한 모형의 연장으로 볼 수 있다.

3.5. 민감도 분석

메타분석에 포함된 개별 연구 간 이질성(between-study heterogeneity)이 있는 경우, 고정효과 모형(fixed-effect model)을 사용한 결과와 변량효과 모형(random-effect model)을 사용한 결과가 달라지는 양상을 보고 소규모 연구영향이 있는지 여부를 판단할 수 있다.

변량효과 모형은 연구 간 이질성을 모형에 포함하기 때문에 고정효과 모형에서보다 개별연구들에 가중치를 균등하게 주게 되므로 소규모 연구영향이 없을 때는 보다 보수적인 결과를 내게 되지만, 소규모 연구영향이

있는 경우에는 소규모 연구들의 영향력이 커지면서 오히려 더 큰 효과를 추정하게 된다.

※출판비뚤림을 탐색하는 각 방법들에 대한 상세내용은 보고서 pp.24-39 참고

4. 출판비뚤림 보정방법

소규모 연구영향이 관찰되었을 때 그 원인이 출판비뚤림임을 확인 또는 가정하고 이를 보정하여 소규모 연구영향이 없는 상태에서의 참효과(true effect)를 추정한다.

4.1. 민감도 분석

(1) Trim and Fill

Funnel plot 상에서 비대칭을 일으키는 소규모 연구를 제거하고(trim), 좁아진 분산을 수정하기 위해 제거된 연구와 이 연구와 대칭이 되는 연구(효과크기의 절대값은 같으면서 방향은 반대방향)를 함께 삽입(fill)한 후, 변화된 효과추정치를 관찰한다.

(2) Fail-safe N

메타분석에서 통합된 효과추정치의 통계적 유의성이 없어지도록($p > 0.05$) 하기 위하여 추가되어야 하는 치료효과가 없는(효과추정치가 0) 연구들의 수를 산출함으로써 출판비뚤림의 가능성을 평가하고 출판비뚤림이 없을 때의 효과를 추정한다.

결측된 연구들의 평균 효과크기가 0이라는 강한 가정을 사용하고 있으므로 비판을 받았다. 또한, 체계적 문헌고찰의 관심이 메타분석의 p값에서 효과크기와 신뢰구간으로 옮겨가면서 최근에 권장되는 방법은 아니다.

4.2. 소규모 연구영향 모형을 이용한 보정

소규모 연구영향을 탐색하는 통계적 모형을 수립하고 이를 통해 소규모

연구영향이 없는 상태에서의 효과추정치를 구하여 이를 보정한 값으로 사용한다.

보정결과를 해석할 때는 다음의 세 가지를 고려할 수 있다: 보정 전후 효과추정치가 변화하였는지, 변화하였다면 치료효과의 크기가 증가하는 방향인지 감소하는 방향인지, 효과추정치의 변화가 연구결론에 영향을 미치는지(예 : 연속형 자료에서 보정 후 신뢰구간에 0을 포함하게 되어 더 이상 유의한 효과를 결론지을 수 없게 되었음)

효과추정치의 변화가 연구결론에 영향을 미치지 못했다 하더라도 변화에 대한 임상적 의미를 함께 고려해야 한다.

※출판비뚤림을 보정하는 각 방법들에 대한 상세내용은 보고서 pp.40-55 참고

Stata를 이용한 출판비뚤림 보정(Stata 12)

(1) Egger's variance 모형

```
regress ES se_sq [aweight=1/(se_sq)]
```

ES: 효과크기, se_sq: 분산

위와 같은 회귀검정을 수행하여 얻어진 결과표로부터 y절편에 해당하는 추정치와 신뢰구간이, 소규모 연구영향이 없을 때의 효과추정치에 해당

(2) Peter's 모형

```
regress ES 1/rt+rc+nt+nc [aweight=1/(1/(rt+rc)+1/(nt+nc))]
```

rt: 치료군에서 결과(outcome)가 관찰된 대상자 수

rc: 대조군에서 결과가 관찰된 대상자 수

nt: 치료군에서 결과가 관찰되지 않은 대상자 수

nc: 대조군에서 결과가 관찰되지 않은 대상자 수

4.3. 출판비뚤림 보정방법의 제안사항

출판비뚤림 보정방법에 대한 표준적인 권고사항은 현재 없으며, 주요 모의실험 연구들에서의 결과를 바탕으로 다음과 같이 제안하고자 한다.

이분형 자료에서는 Egger's variance 모형과 Peter's 모형이 추천되었다⁴⁾. 연속형 자료에서는 Egger's variance 모형을 이용한 보정법이 황

금기준이 제시한 참효과에 가장 가까운 값을 추정하였다⁵⁾.

위의 결과를 바탕으로, Egger's variance 모형은 연속형과 이분형 자료 모두에서 사용할 수 있겠다. 그러나 이분형 자료에서 Egger 기반의 통계적 모형은 위양성 결과를 나타낼 수 있기 때문에, 이 경우 오즈비로 측정된 경우 이분형 자료에서는 Peter's 모형을 사용할 수 있겠다.

5. 출판비돌림 탐색 및 보정의 유의사항

다음의 경우에는 출판비돌림 탐색 및 보정이 어려우므로 메타분석 결과해석에 유의해야 한다.

(1) 양적 합성을 하지 않은 경우

양적 합성을 하지 않은 체계적 문헌고찰에서도 동일하게 출판비돌림 문제는 있으나, 현재 가용한 탐색 및 보정방법은 메타분석을 수행하였을 경우에 활용 가능하다.

양적 합성을 하지 않은 기술적 체계적 문헌고찰(descriptive systematic review)의 경우, 문헌검색 단계에서 미출판된 연구까지 검색하는 등의 노력을 기울이고 출판비돌림 가능성에 대한 내용을 고찰에 기술하여 독자들이 결과를 해석하는데 도움을 줄 수 있겠다.

(2) 연구가 충분히 축적되지 않았을 때

연구정밀도와 효과크기 간의 관련성은 어느 정도 수의 연구가 축적되었을 때 관찰 가능한 것이므로 포함된 연구 수가 너무 적은 경우 소규모 연구영향 관찰이 어려울 수 있다.

충분한 수의 연구가 포함되었다 하더라도 유사한 규모의 연구만 있는 경우에도 소규모 연구영향 관찰이 어려울 수 있다. 따라서 소규모 연구들만 분석에 포함된 경우 결과해석에 주의가 필요하다.

4) Moreno et al., 2009(a)

5) Moreno et al., 2009(b)

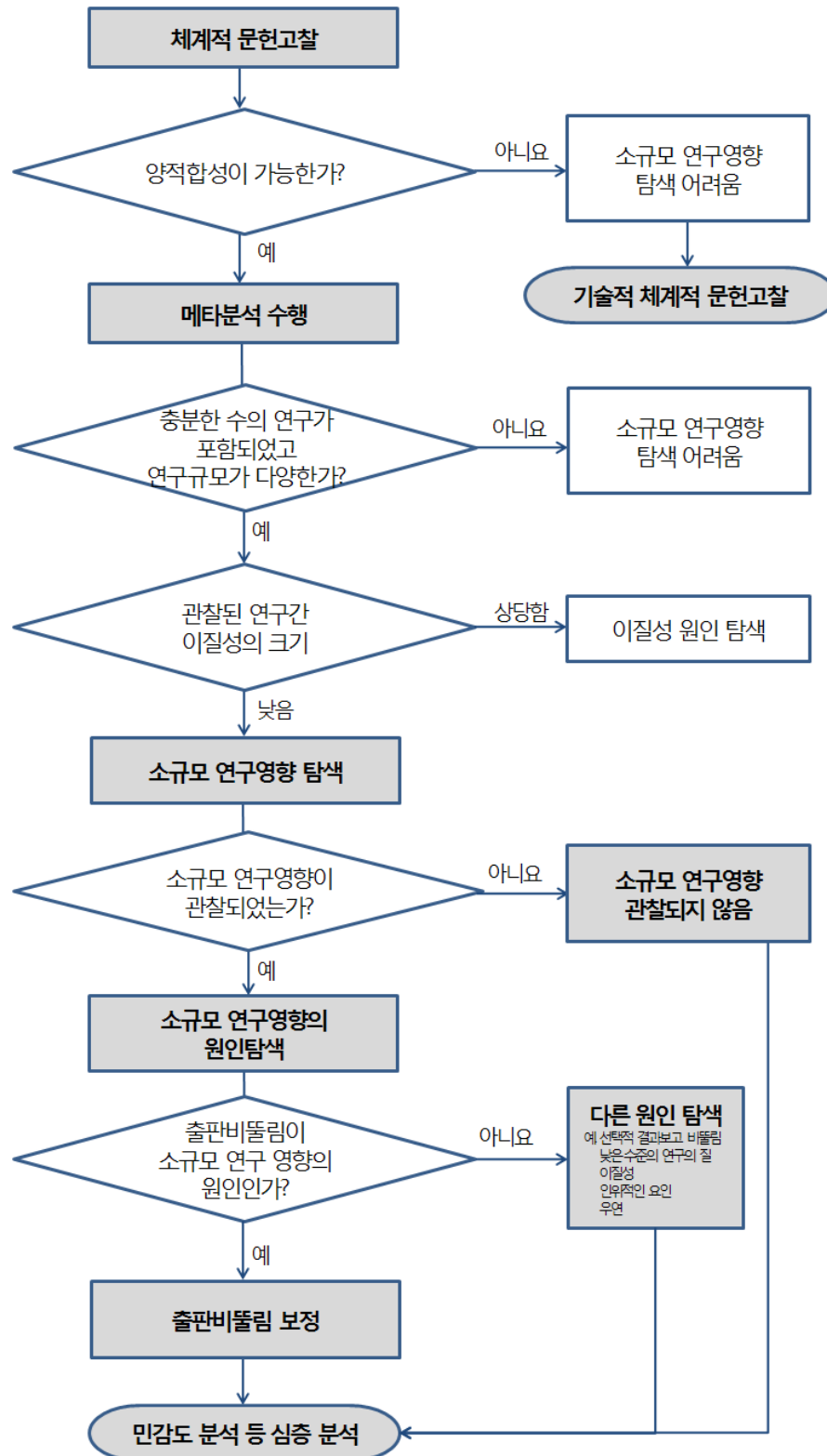
(3) 연구 간 상당한 이질성 있는 경우

소규모 연구영향이 관찰된다 하더라도 그것이 출판비돌림에 의한 것인지 이질성에 의한 것인지 판단할 수 없으며 소규모 연구영향 모형을 통한 출판비돌림 보정이 어렵다⁶⁾.

이 경우 출판비돌림 이전에 이질성이 더 근본적인 문제이므로 이질성의 원인을 밝히고 적절히 통제하여 의미 있는 연구결과를 이끌어내는 것이 중요하다.

6) Moreno et al., 2009(a) 연구결과 부분

6. 메타분석에서 출판비뚤림 탐색 및 보정의 흐름도



참고문헌

Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994; 50: 1088-1101.

Borenstein M, Hedges L, Rothstein H. Julian PT, Hannah R. Rothstein. *Introduction to Meta-Analysis (Statistics in Practice)*. Wiley. 2009. Chapter 30. Publication bias

Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011)*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org

Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315: 629-634.

Moreno et al., 2009(a): Moreno SG, Sutton AJ, Ades AE, Stanley TD, Abrams KR, Peters JL, Cooper NJ. Assessment of regression-based methods to adjust for publication bias through a comprehensive simulation study. *BMC Med Res Methodol*. 2009 Jan 12;9:2.

Moreno et al., 2009(b): Moreno SG, Sutton AJ, Turner EH, Abrams KR, Cooper NJ, Palmer TM, Ades AE. Novel methods to deal with publication biases: secondary analysis of antidepressant trials in the FDA trial registry database and related journal publications. *BMJ*. 2009 Aug 7;339:b2981.

Nüesch E, Trelle S, Reichenbach S, Rutjes AW, Tschannen B, Altman DG, Egger M, Jüni P. Small study effects in meta-analyses of osteoarthritis trials: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2010 Jul 16;341:c3515.

Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 676-680.

Rücker G, Schwarzer G, Carpenter J. Arcsine test for publication

bias in meta-analyses with binary outcomes. *Statistics in Medicine* 2008; 27: 746-763.

Sterne et al., 2011(a): Sterne JA, Egger M, Moher D (editors). Chapter 10: Addressing reporting biases. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention*. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

Sterne et al., 2011(b): Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011 Jul 22;343:d4002.

발행일 2012. 5. 31.
발행인 이선희
발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

