

## STATA 명령문을 이용한 용량-반응 메타분석

심성률<sup>1</sup>, 신인수<sup>2</sup>, 윤병호<sup>3</sup>, 배종면<sup>4</sup>

<sup>1</sup>순천향대학교 서울병원 임상분자생물학연구소, <sup>2</sup>전주대학교 사범대학 교육학과, <sup>3</sup>인제대학교 서울백병원 정형외과, <sup>4</sup>제주대학교 의학전문대학원 예방의학교실

### Dose-response Meta-analysis Using STATA Software

Sung-Ryul Shim<sup>1</sup>, In-Soo Shin<sup>2</sup>, Byung-Ho Yoon<sup>3</sup>, Jong-Myon Bae<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Institute for clinical molecular biology research, Soon Chun Hyang University Hospital, Seoul; <sup>2</sup>Department of Education, Jeonju University, Jeonju;

<sup>3</sup>Department of Orthopaedic Surgery, Inje University College of Medicine, Seoul Paik Hospital, Seoul; <sup>4</sup>Department of Preventive Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

**Objectives:** There is increasing number of research using the dose-response meta-analyses (DRMA) in healthcare research field. However, authors cannot find anyinformative article for Korean researchers to conduct DRMA. The aim of this study was to demonstrate the DRMA using STATA software in order to encourage a conduction of DRMA. **Methods:** Authors summarized key commands for DRMA of the STATA software. To explain the results, we conducted a DRMA using categorical data that included odds ratios and their 95% confidence intervals. **Results:** The effect size according to dose and test for linearity were demonstrated and interpreted through analyzing one- and two-stage DRMA. Authors stressed that the estimated dose-response relative risk, test for heterogeneity and non-linearity, and graph should be reported using STATA in one stage and two state DRMA. **Conclusions:** Authors summarized commands of the STATA software related to DRMA in order to encourage readers to conduct and evaluate the DRMA systematically and comprehensively.

**Key words:** Meta-analysis, Dose-response, Heterogeneity, Non-linearity, STATA

## 서 론

용량-반응(dose-response)에 관한 대부분의 양적연구(quantitative study)들은 기본적으로 노출량(exposure dose)에 따른 질병 발생의 위험도(relative risk, RR; odds ratio, OR; hazard ratio, HR)를 나타내고 있다[1,2]. 특히 노출량을 세 범주 이상으로 분류하여 위험도를 제시한 경우, 체계적인 메타분석 방법을 이용해서 노출량에 따른 위험도의 경향성(trend)을 확인할 수 있다면 인과적 해석에 있어 매우 유용한 정보가 될 것이다[3,4].

메드라인(MEDLINE)이 제공하는 통계에 따르면 용량-반응 메타분석(dose-response meta-analysis, DRMA)은 2010년도 이전까지 모두 64편의 연구가 검색 되었지만, 2011년 17편, 2012년 16편, 2013년 28편, 2014년 42편, 2015년 57편 등으로 그 활용성이 점차 증가하고 있다[5]. 그럼에도 국내 연구진에 의한 용량-반응 메타분석 연구는 현재까지 소수에 불과하며[6-9], 더욱이 국내에서는 아직 연구방법론에 대한 소개가 미흡한 것이 현실이다.

현재 DRMA를 지원해 주는 상용 프로그램 중 STATA는 중재 메타분석에서부터 진단검사 메타분석에 이르기까지 다양한 분석 기능을

**Corresponding author:** Jong-Myon Bae

66 Jejudaehak-ro, Jeju 63243, Korea  
Tel: +82-64-755-5567, E-mail: jmbae@jejunu.ac.kr

Received: June 20, 2016 Revised: July 9, 2016 Accepted: July 21, 2016

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

**How to cite this article:**

Shim SR, Shin IS, Yoon BH, Bae JM. Dose-response meta-analysis using STATA software. J Health Info Stat 2016;41(3):351-358. Doi: <http://dx.doi.org/10.21032/jhis.2016.41.3.351>

© It is identical to the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permit sunrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2016 Journal of Health Informatics and Statistics

제공하여 확장성의 장점을 갖고 있다[10]. 이에, 본 원고는 방법론 단신의 연속적 소개 목적으로 STATA 프로그램을 이용하여 국내 연구자들이 DRMA를 올바르게 실행하고 산출한 결과를 타당하게 해석하고, 도출한 추론과정을 정확하게 제시할 수 있는 방법론을 제시하고자 한다. 따라서 DRMA와 관련한 이론적인 접근을 가능한 최소화하고, 예제와 실습을 위주로 설명하였다.

## 분석을 위한 준비 과정

체계적 고찰을 수행함에 있어 관련한 문헌 검색 및 선정된 개별 문헌들의 질 평가(quality assessment)에 대한 개념적인 이해는, 연구 수행자 상호 간의 협업으로서 수행되는 것으로 Cochrane handbook [11]을 참고하기 바란다. 본 원고에서는 DRMA 수행 사례를 보여주기 위하여 흡연량(pack-years)에 따른 대퇴골두 무혈성 괴사(osteonecrosis of the femoral head) 위험도를 알아내기 위하여 검색 과정으로 4편의 논문[12-15]을 선정하고, 그 결과를 Table 1로 정리하였다. 각 연구별 참조범주(reference)를 제외하면 모두 11개의 용량별 범주와 위험도 결과가 있다.

DRMA수행을 위한 전반적인 단계는 (1)우선 노출 용량(dosage)을 결정한 다음, (2) 용량별 효과크기(effect size)를 산출하고, (3) 적용할 모델을 선정한 다음 (4) 효과크기에 따른 이질성(heterogeneity) 확인, 선형성(linearity) 검증, 그리고 비선형성 관계를 도식화하는 일련의 분석 과정을 거친다. 이 중 마지막 단계는 본격적인 DRMA 분석을 수행하는 것이며, 이를 위하여 앞 세 과정을 거쳐 분석 준비를 하는 것이다.

## 1. 노출용량 결정

DRMA 첫 적용 단계는 노출 용량을 정하는 것이다. 선정된 논문들 간에는 범주 구간이 서로 다르고 단위도 다를 수 있기 때문에, 메타분석을 수행하는 연구자가 일관된 기준에 따라 용량을 부여해야만 한다. 통상적부여하는 기준은 다음과 같다[2,16].

첫째, 범주를 앞과 뒤 수치(lower and upper boundary of an category)로 제시했으면 해당 범주의 중위수(median)을 용량으로 삼는다. 둘째, 가장 작은 용량의 참조범주(reference)에서 앞이 열려 있으면 앞을 0으로 간주하고 해당 범주의 중위수를 용량으로 삼는다. 셋째, 가장 큰 용량 범주에서 뒤가 열려 있으면 바로 앞 범주에서 중위수와 앞 수치 간의 차이값을 마지막 범주의 앞 용량에 더하여 그 범주의 용량으로 삼는다.

이상의 기준을 실제 적용한 것이 Table 1의 dose이다. 이 중, Hirota et al. [12]의 용량별 범주는 비흡연자를 참조범주로 하여 10갑년 미만, 10-20갑년, 그리고 20갑년 초과로 제시하였다. 앞서 기준에 따라 용량 범주를 각각 5, 15, 25로 부여하였다. 20갑년 초과 범주의 용량은 10-20갑년의 중위수가 15이므로, 앞 수치 10갑년과 중위수 15갑년의 차이값인 5갑년을 해당 범주 앞 용량인 20갑년에 더한 것이다. 다른 3편도 이와 같은 기준으로 용량을 결정하였다.

## 2. 용량별 효과 크기 산출

범주형 변수들의 위험도와 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 활용하여 경향을 추정(trend estimation)하는 DRMA의 표준범은 가중 선형회귀모형(weighted linear regression model)을 적용한다. 이때 독립

Table 1. Multiple studies for dose-response meta-analysis

Id	Study	Study name	RR	High CI	Low CI	SE	logRR	Dose	Case	n
1	1	Hirota 1993	1.000			0.00	0.000	0	31	127
1	1	Hirota 1993	1.600	6.30	0.40	0.70	0.470	5	12	41
1	1	Hirota 1993	6.600	25.70	1.70	0.69	1.887	15	22	54
1	1	Hirota 1993	6.500	21.90	1.90	0.62	1.872	25	51	129
2	1	Shibata 1996	1.000			0.00	0.000	0	9	34
2	1	Shibata 1996	1.270	29.60	0.06	1.58	0.239	5	4	17
2	1	Shibata 1996	3.110	21.02	0.46	0.98	1.135	15	16	40
2	1	Shibata 1996	2.800	21.22	0.37	1.03	1.030	25	10	34
2	1	Shibata 1996	1.680	12.39	0.23	1.02	0.519	35	25	66
3	1	Fukushima 2013	1.000			0.00	0.000	0	22	139
3	1	Fukushima 2013	2.901	5.48	1.54	0.33	1.065	12.5	30	85
3	1	Fukushima 2013	1.837	3.67	0.92	0.35	0.608	37.5	19	74
4	1	Sakata 2003	1.000			0.00	0.000	0	13	51
4	1	Sakata 2003	2.968	10.36	0.85	0.64	1.085	15	16	41
4	1	Sakata 2003	2.971	10.89	0.81	0.66	1.089	45	14	37

RR, relative risk; CI, confidence interval; SE, standard error.

Sources in reference number of [10-13].

Id is a numeric indicator variable that takes the same value across correlated log relative risks within a study. The variable study must take value 1 for case-control, 2 for incidence-rate, and 3 for cumulative incidence study.

변수는 노출량 수준(expose dose level)이며, 종속변수는 효과 크기로 서 로그변환된 위험도(logRR)이다. 가중치는 표본수와 관련이 있는 logRR의 역변량(inverse variance of the logRR)을 사용한다[17].

Table 1처럼 연구 대상 문헌들에서 위험도(RR/OR/HR, 이하 RR)과 95% CI를 제시하고 있다면 이를 활용하여 logRR과 표준오차(standard error, SE)를 계산한다. 위험도를 로그 변환을 시키는 이유는 분포에 대한 가정, 정규성이나 대칭성 가정을 위한 것이다[18]. logRR의 표준오차는 위험도의 95% CI를 알고 있다면, 상한값과 하한값의 로그값의 차이를 3.92로 나누어 산출한다.

### 3. 적용할 DRMA 분석 모델 선정

앞의 두 준비 과정을 통해 용량을 부여하고 각 용량 범주별 효과크기를 산출하였다면, 그 다음 과정은 선형성(linear trend) 여부에 따라 적용할 모형을 선정하는 것이다.

DRMA 개발에 있어 여러 가지 통계 모형들이 개발되었다. 1992년 Greenland and Longnecker [1]는 참조범주와 각 노출량 범주별(exposure dose level) 위험도의 상관성(correlation)을 일반화 최소제곱모형(generalized least-squares regression)을 활용하여 선형성을 추정하는 방법을 제시하였다. 1993년 Berlin [19]은 용량-반응 관계를 알아볼 다중연구 분석을 위해 변량효과 회귀모형(random effect regression)을 적용한 Two-stage method를 제시하였다. 부연하자면, 개별연구 각각의 회귀계수를 구한다음 개별회귀계수들의 가중평균을 산출해서 전체 계수를 추정하는 두 단계를 거치는 것이다. 하지만 이 방법들은 선형

성을 가정하였을 때는 적용가능 하지만 비선형(non-linear) 관계에서는 적합하지 않았다.

그런데, DRMA는 통상 노출량과 반응관계를 구간별로 제시하는데 이는 용량-반응관계의 선형성 가정을 충족하지 못하는 것을 염두에 둔 것이다[20]. 이에 따라, Liu et al. [21]은 비선형성 관계에서 잘 수렴하도록 quadratic random effect모형을 적용하는 방법을 제시하였다. 이를 Orsini et al. [17]가 유동적 비선형 모형(flexible nonlinear)에 따른 restricted cubic spline법을 적용하여 구간별 비선형성을 통계적으로 검정하고 이를 그래프로 명확히 보여주었으며, 이것이 현재의 표준화된 DRMA 모형이다. 따라서 모델 선정은 선형성을 가정하느냐, 비선형성을 가정하느냐에 따라 분석 과정이 결정된다. 다음은 이들을 수행하는 일련의 과정을 설명토록 하겠다.

## 메타분석 수행 과정

### 1. 선형성을 가정한 모형 선정시

여러 개 논문에 있어 선형성을 가정한 DRMA 수행은 Two-stage method를 실시한다[19]. 이는 (1) 개별연구 각각의 선형 회귀계수를 구한 다음, 이들의 가중평균을 산출해서 전체 회귀계수를 추정한다. (2) 그리고 모형적합도(goodness of fit)를 고려하여 이질성 정도를 파악한다. (3) 다음으로 선형성 확인을 위한 추가적인 검정이 필요하다. 이를 위해 restricted cubic spline으로 구간을 세분화하여 각 구간별 선형성 검정을 수행하고, 시각적 이해를 위해 그래프를 작성한다.

**Table 2.** Related commands on the STATA for dose-response meta-analysis

Issues	Examples of the related commands
Estimation of coefficient for each dose	gls logrr dose, se(se) cov(n case) pfirst(id study) ts(f)
Prediction logRR for each dose	predictnl lrr_lin = _b[dose]*dose
Exponentiation to the RR	gen rr_lin = exp(lrr_lin)
Set dose level (5, 35, 65, 95%)	_pctile dose, percentile(5 35 65 95)
Showing the knots of dose level	ret list
Restricted cubic spline	mkspline doses = dose, knots( =r(r1)' = r(r2)' = r(r3)' = r(r4)') cubic displayknots
Estimation coefficient for each dose	gls logrr doses*, se(se) cov(n case) pfirst(id study)
Non-linearity test	testparm doses2 doses3
Prediction logRR for each dose	predictnl logrrwithref = _b[doses1]*doses1 + _b[doses2]*doses2 + _b[doses3]*doses3, ci(lo hi)
Exponentiation to the RR	gen rrwithref = exp(logrrwithref)
Exponentiation to the 95% CI (low)	gen lbwithref = exp(lo)
Exponentiation to the 95% CI (high)	gen ubwithref = exp(hi)
Estimation RR using two-stage	gls logrr dose, se(se) cov(n case) pfirst(id study) ts(f) eform
Graph	twoway (line lbwithref ubwithref rrwithref dose, sort lp(longdash longdash l) lc(black black black) ) (line rr_lin dose, sort lp(shortdash) lc(black) )
Estimation of the RR for each article	gls logrr dose, se(se) cov(n case) cc

RR, relative risk; CI, confidence interval; se, standard error; cov, covariance; cc, case control study; ir, incident rate or cohort study; pfirst, pool-first method for multiple studies; ts(f), two-stage method using fixed effects model for multiple studies.

이상의 DRMA 분석을 위해 STATA에서는 glst (generalized least squares for trend estimation)를 포함한 다양한 명령어를 제공하고 있다 [2]. Table 2는 메타분석을 위한 STATA 명령어를 표로 정리한 것이다.

선형성을 가정한 Two-stage method를 적용하기 위한 STATA 명령어는 <glst logrr dose, se(se) cov(n case) pfirst(id study) ts(f)>이다. 명령문에서 glst 다음에 logRR과 용량변수를 순서대로 넣어야 한다. 실행 뒤로는 옵션들이 위치하는데 se(se)는 표준오차이며, cov(n case)는 공분량으로 괄호 안에 전체 표본수(n)와 사건발생수(case)를 입력한다. pfirst(pool-first method) 명령어는 first stage로 개별 연구별로 회귀계수를 산정하라는 옵션이다. 이때 주의할 점은 id는 개별연구를 식별하는 고유 번호를 나타내는 것으로, Table 1의 'id'처럼 반드시 숫자로 입력한다(eg. Hirota 1993, '1'; Shibata 1996, '2'). 그리고 study는 연구설계(study design) 종류를 나타내는 것으로 환자-대조군 연구는 '1', 발생밀도(incidence-density) 코호트 연구는 '2', 그리고 누적발생(cumulative incidence) 코호트 연구는 '3' 숫자를 입력하도록 사전에 정해 놓았다. Table 1의 4편 모두 환자-대조군 연구라서 '1'로 기록되었다. ts는 two stage를 나타내며, ts(f)는 second stage에서 fixed effects 모형을 사용하라는 의미이다. 만약 이질성을 고려한다면 ts(r), 즉 random effects 모형을 옵션으로 사용한다.

Figure 1은 Table 1의 자료에 상기 명령어를 수행하여 얻은 결과이다. DRMA에서 이질성은 개별 연구들 간의 기울기(회귀계수)의 차이가 없다는 것을 귀무가설로 설정하며, 만약 이를 기각한다면( $p < 0.05$ ) 연구들 간의 이질성이 있다고 해석한다. 여기서는 이질성 여부를 나타내는 goodness of fit의  $p$ -value가 0.1161로서 이질성이 없다고 해석할 수 있다. 따라서 fixed effect model을 선택하여 선형성을 가정한 전체 회귀계수는 0.0198이다( $p = 0.005$ ). 앞선 명령문의 마지막에 eform 옵션을 추가하면 지수화 변환을 한 결과 1.02 (=EXP(0.0198))를 얻어낼 수 있다. 이는 10년 증가에 따라 위험도가 2.0% 증가한다는 뜻이다. 만약 10년만에 해당하는 위험도를 알고 싶다면, 앞서 얻어낸 회귀계수에 용량 10을 곱하여 옵션에 지수변환(eform)을 실시한 값이 1.22 (=exp(10\*0.0193))이다. 이에 따라 10년 증가할 때 위험도는 1.22배 증가한다고 해석한다.

```
. glst logrr dose, se(se) cov(n case) pfirst(id study) ts(f)
Two-stage fixed-effects dose-response model      Number of studies = 4
Generalized least-squares regression             Number of obs = 4
Goodness-of-fit chi2(3) = 5.91                   Model chi2(1) = 7.74
Prob > chi2 = 0.1161                             Prob > chi2 = 0.0054
```

	logrr	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
dose		.0198452	.0071329	2.78	0.005	.005865 .0338255

```
. predictnl lrr_lin = _b[dose]*dose
.gen rr_lin = exp(lrr_lin)
```

Figure 1. Results of dose-response meta-analysis for multiple studies in Table 1.

다. 10년 증가에 대한 위험도와 이의 95% CI를 구하는 명령어는 <lincom dose\*10, eform>이다. Lincom (linear combinations of estimators)은 STATA에서 회귀계수를 지수변환하는 명령어이다.

선형성을 가정하고 분석하였지만, 비선형성을 가정할 경우 얼마나 차이가 있는지를 살펴볼 필요가 있겠다. 추후 비선형성을 가정한 위험도와 비교를 하기 위해서는 Two-stage method로 산출된 회귀계수를 각 용량변수별로 곱하여 logRR을 계산한다. 명령어는 <predictnl lrr\_lin = \_b[dose]\*dose>이며 아래에서 해당 수식으로 나타내었다.

$$\ln(RR_{ij}) = \beta X_{ij} + \epsilon_{ij}$$

$\ln(RR_{ij})$  for non-referent RR,  $X_0$  is reference category ( $RR = 1, \ln RR = 0$ ).  $\beta$  = regression coefficient from glst (generalized least squares for trend estimation).  $i$  = study;  $j$  = dose level.

선형성을 가정한 용량별 위험도를 구하였다면 이를 지수변환하여 새 변수로 만드는 명령어는 <gen rr\_lin = exp(lrr\_lin)>이다. 상기 명령어를 실행하면 데이터 열람창에서 lrr\_lin과 rr\_lin의 새 변수가 추가된 것을 확인할 수 있다.

## 2. 비선형성을 가정한 모형 선정시

용량-반응에 대한 위험도가 선형적인 관계를 보이지 않는다고 판단되면 선형성 검정을 실시하는데, 이를 위해서는 용량 범주를 세분화하여 범주별 용량-반응에 대한 위험도를 확인해 보아야 한다. 이때 고려해야 할 것은 개별 연구들의 용량이 동일하지 않다는 점과, 만약 용량-반응에 대한 위험도가 비선형적 관계라면 용량범주의 구간 설정에 문제가 생길 수 있다는 점이다. 따라서 비선형성 관계에서 용량범주 설정에 있어 최적의 접근은 restricted cubic spline을 사용하여 구간을 세분화하는 것이다[22,23].

비선형성을 가정한 분석의 첫 번째 수행 과정으로 용량범주를 세분화한 다음, 해당 구간별 실제 용량을 배정하기 위하여 <\_pctile dose, percentile(5 35 65 95)> 명령어를 실행한다. 이는 용량을 5, 35, 65, 95 percentile을 구간화시킬 지점(knot)으로 세분화하여 프로그램 메모리에 임시 저장시키라는 뜻이다(Figure 2). 만약 메모리에 저장된 구간별 실제 용량값을 확인하려면 <ret list> 명령어를 실행하면 되고, 앞서 4개

```
. _pctile dose, percentile(5 35 65 95)
.ret list
scalars:
      r(r1) = 0
      r(r2) = 5
      r(r3) = 15
      r(r4) = 45
```

```
. mkspline doses = dose, knots('r(r1)' 'r(r2)' 'r(r3)' 'r(r4)') cubic displayknots
```

	knot1	knot2	knot3	knot4
dose	0	5	15	45

Figure 2. An example of the restricted cubic spline.

구간별 knot r(r1), r(r2), r(r3), r(r4)에 해당하는 실제 용량을 0, 5, 15, 45임을 확인할 수 있다(Figure 2). 이렇게 용량을 세분화한 다음, STATA가 제공하는 restricted cubic spline 을 수행하기 위하여 <mkspline doses=dose, knots(='r(r1)'='r(r2)'='r(r3)'='r(r4)') cubic displayknots>란 명령어를 실행한다. Mkspline (linear and restricted cubic spline construction)과 cubic 옵션에 따라, 설정한 용량 구간별로 restricted cubic spline 실시하여서 knots (용량구간 설정값, 여기서는 4) 수에서 하나 작은 수의 구간인 (doses1, doses2, doses3) 만들어 진다.

두 번째 수행 과정으로 각 연구별로 정해놓은 용량 구간별 회귀계수를 산출하고, 비선형성 여부를 확인한다. 이를 위한 명령어는 <glst logrr doses\*, se(se) cov(n case) pfirst(id study)>이다. 상기 명령어는 restricted cubic spline으로 생성되는 각 용량 구간별 회귀계수를 산출한 것이다. 선형을 가정한 DRMA와 다른 것은 ts(f) 옵션이 빠져있다는 점이다. 그 결과 회귀계수가 doses1은 0.123, doses2는 -0.575, 그리고 doses3은 0.679임을 알 수 있다(Figure 3). 산출한 세 구간별 회귀계수가 선형성을 갖는가를 알아보기 위하여 <testparm doses2 doses3> 명령어를 수행한다. Testparm은 STATA에서 선형성 여부를 Wald test로 검정하는 명령어이다. Restricted cubic spline의 특성상 doses1 구간은 original dose의 값이므로 제외하며, 선형성 관계를 검정하기 위하여 doses2와 doses3의 joint 기울기가 선형성이라는 귀무가설을 검정하는 것이다 ( $H_0: \beta_1 = \beta_2 = 0$ ). p-value가 0.05보다 크면 귀무가설을 받아들여 선형성이 있다고 판단하며, 0.05 이하이면 비선형성으로 해석한다[22]. Figure 4의 testparm chi-square p-value가 0.0003으로 귀무가설을 기각하여 본 연구는 흡연량이 증가에 따른 대퇴골두 무혈성괴사 위험도는 비선형 관계가 있음을 알 수 있다.

```

. glst logrr doses* , se(se) cov(n case) pfirst(id study)
Fixed-effects dose-response model          Number of studies =    4
Generalized least-squares regression      Number of obs   =   11
Goodness-of-fit chi2(8) = 4.08             Model chi2(3)   = 23.87
Prob > chi2 = 0.8500                       Prob > chi2     = 0.0000
-----+-----
logrr   Coef.   Std. Err.   Z   P>|z|   [95% Conf. Interval]
-----+-----
doses1  .123011  .0770975   1.60  0.111   -.0280973   .2741194
doses2 -.5751078  1.273864  -0.45  0.652   -3.071835   1.92162
doses3  .6790125  2.078637   0.33  0.744   -3.395041   4.753066
-----+-----
. testparm doses2 doses3
( 1)  doses2 = 0
( 2)  doses3 = 0
-----+-----
chi2( 2) = 16.13
Prob > chi2 = 0.0003
    
```

Figure 3. Results of the linearity test for multiple studies in Table 1.

Table 3. Overall statistics for dose-response meta-analysis

Method	Relative risk	95% CI		p for trend	p for nonlinearity	p for heterogeneity
		Low	High			
Greenland and longnecker	1.02	1.01	1.03	0.005	0.0003	0.1161

CI, confidence interval.

세 번째 수행 과정으로 비선형을 가정한 logRR과 95% CI를 산출하기 위하여 <predictnl logrrwithref=\_b[doses1]\*doses1+\_b[doses2]\*doses2+\_b[doses3]\*doses3, ci(lo hi)>란 명령어를 입력한다. 상기 명령어는 첫 번째 수행 과정에서 restricted cubic spline으로 부여한 구간별 용량과 두 번째 수행 과정에서 산출한 구간별 회귀계수를 곱하여 합산한 다음, 비선형성을 가정한 logRR과 95% CI를 추정하라는 의미이며 아래에서 수식으로 나타내었다.

$$\ln(RR_{ij}) = \beta_1 X_{1ij} + \beta_2 X_{2ij} + \beta_3 X_{3ij} + \epsilon_{ij}$$

$\ln(RR_{ij})$  for non-referent RR,  $X_0$  is reference category ( $RR=1, \ln RR=0$ ).  $\beta$ = regression coefficient from glst(generalized least squares for trend estimation).  $i$ = study;  $j$ = dose level. If knots is 4, regression coefficient ( $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ ) and dose group ( $X_1, X_2, X_3$ ) be created using restricted cubic spline

비선형성을 가정한 용량별 위험도를 구하였다면 이를 지수변환하여 새로운 변수로 만드는 명령어는 <gen rrwithref=exp(logrrwithref)>이다. 만약 95% CI의 하한값과 상한값에 대한 지수변환을 하려면 <gen lbwithref=exp(lo)> <gen ubwithref=exp(hi)>란 명령어를 각각 실행한다.

### 3. 두 모형 간의 비교를 위한 그래프 작성

선형성을 가정하여 도출한 결과(Figure 1)와 비선형성을 가정하여 도출한 결과(Table 3)를 상호 비교하기 위하여 하나의 그래프로 제시하

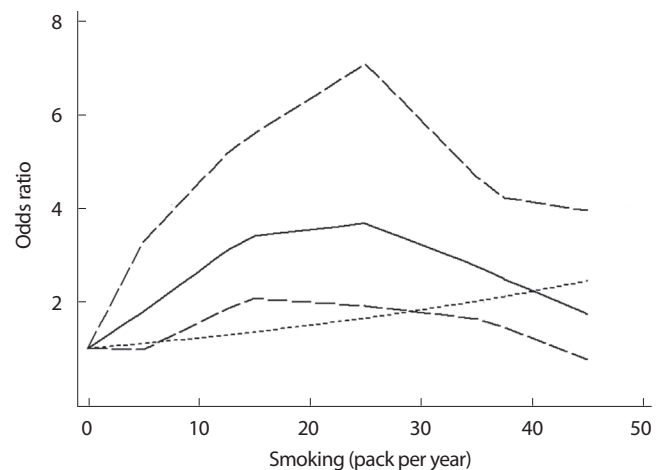


Figure 4. Dose-response relations between linearity and non-linearity model.

기를 권한다. STATA에서는 two-way 명령어를 사용하여 비선형관계를 도식화 할 수 있다. Figure 4를 작성한 명령어는 <twoway (line lb-withref ubwithref rrwithref dose, sort lp(longdash longdash l) lc(black black black)) (line rr\_lin dose, sort lp(shortdash) lc(black))>이다.

앞의 괄호는 비선형성을 가정한 위험도 그래프를 작성하라는 의미이며, 뒤의 괄호는 선형성을 가정한 위험도 그래프를 나타내라는 것이다. Figure 1을 설명하면서 산출한 rr\_lin 변수를 활용함을 확인하기 바란다. Figure 4에 가는 점선의 선형성 가정 분석과 실선의 비선형성 가정 분석을 나타내었다(굵은 점선은 비선형성의 95% CI). 25갑년을 전후로 위험도가 증가에서 감소하는 경향을 보인다는 점에서 비선형으로 해석하는 것이 타당하겠다. 이는 선형성 검정에서의 p-value 값이 0.0003으로 비선형성임을 지지한다(Figure 3, Table 3).

#### 4. 요약효과크기 산출과 숲그림

일반적으로 메타분석은 효과크기를 숲그림으로 제시하는데 단일 연구 내에서 용량별 위험도가 여러 개 있다면 단일 연구 내에서 특정 용량으로 설정한 위험도를 계산한 후 이들을 종합하여 메타분석한다면 특정용량에 대한 위험도의 효과크기를 계산할 수 있다.

Table 1의 4편의 논문 각각에 있어 요약 효과크기를 산출하기 위해서는 우선 용량의 단위(여기서는 1갑년)를 동일하게 설정한 다음, <glst logrr dose, se(se) cov(n case) cceform> 명령어로 각 논문별로 위험도와 표준오차를 각각 구하고, 그 결과를 이용하여 메타분석을 실시하여 숲그림을 작성한다. 이때 논문 각각의 위험도를 구하기 위해서는 STATA 데이터 열람창에서 해당 연구만을 남겨둔 상태에서 실행하여야 한다. 상기 명령어로 개별 연구의 1갑년에 해당하는 위험도는 1.08 (Hirota 1993), 1.01 (Shibata 1996), 1.01 (Fukushima 2013), 1.02 (Sakata 2003) 이었다. 옵션에서 연구설계를 지정하는 것으로 cc는 환자-대조군을, ir은 발생밀도 코호트 연구를 의미한다.

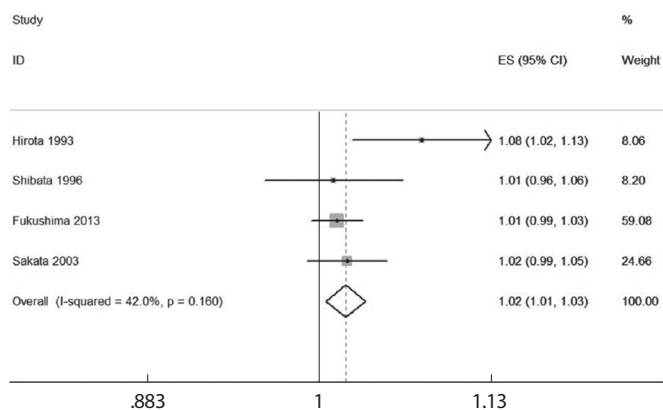


Figure 5. A forest plot of 1 pack-year on multiple studies. Sources from Table 1.

Figure 5에서 4편의 논문 각각에서 1갑년에 해당하는 위험도를 종합한 요약효과크기는 1.02 (95%CI, 1.01-1.03)이었고 I<sup>2</sup>는 42%를 나타내었다. 요약효과크기는 선형성을 가정한 여러 연구들의 two-stage DRMA 분석에서 1갑년에 해당하는 위험도와 동일하다.

## 토론

4편의 논문에 대한 DRMA를 수행하는 과정을 선형성과 비선형성을 가정함에 따라 구분하여 분석 과정을 설명하였다. 그런데, 독자들에게 다음 두 가지 점을 강조하고자 한다.

첫째, 분석결과의 확장성이다. Two-stage DRMA로 구한 결과는 용량 증감에 따른 위험도를 의미하므로, 연구자의 필요에 따라 달리한 용량에 대하여 추가로 산출할 수 있다. 예를 들어 20갑년에 해당하는 위험도를 계산하고자 한다면, Figure 2처럼 회귀계수(0.01984524)를 알고 있기 때문에 회귀계수와 용량을 곱하여 위험도는 1.487 (=EXP(0.01984524\*20))을 쉽게 산출할 수 있기 때문이다. 다시 말해서, 메타분석 수행 과정 마지막에서 요약효과크기와 숲그림으로 보여준 특정 용량에 대한 위험도 산출 후 메타분석을 실시한 일련의 과정을 two-stage DRMA를 통해서 한번에 수행할 수 있다는 것이다.

둘째, 다중 연구의 DRMA 분석을 할 경우에는 선형과 비선형의 가정을 모두 염두에 두고 분석을 시행하기를 권한다. 보건의료에 있어 비선형 관련성이 의심될 경우 새로운 가설을 설정하고 재해석을 할 기회를 가질 수 있다는 점에서 더욱 권하는 것이다. 그 예로 Figure 4에서 25갑년을 기준으로 증가 방향이 달라진다는 점은, 새로운 해석을 하기 위한 추가 연구의 필요성을 제시하고 있기 때문이다.

본 원고는 통계학을 전공하지 않은 일반 연구자들도 DMRMA를 수행할 수 있도록, 관련 통계학의 이론적 접근은 최소화하면서 분석 과정별로 수행하는 STATA의 명령문을 설명하는데 집중하였다. 이를 통하여 국내에서도 DRMA 수행한 연구들이 많이 발표되기를 바란다. 덧붙인다면, STATA를 활용한 중재메타분석(intervention meta-analysis)[10]과 진단검사 정확도에 관한 메타분석(meta-analysis of diagnostic test accuracy) [24]에 관한 방법론에 관련한 논문들도 적극 활용하기를 바란다.

또한 통계학 전공자들이 수리적이고 이론적인 해결책을 찾는 데 일차적인 연구목적과 방향을 두면서, 일반 연구자들 혹은 대학원생들을 대상으로 하는 적용 방법에 대한 교육이나, 적용방법상의 애로사항에 대한 컨설팅을 통해, 관련 분야 임상 전문가들의 통계적 소양을 배양하고 가독성 있는 접근 기회를 제공하는 데 기여할 것으로 본다. 통계학자들이 이론적이고 수리적으로 의미있는 기법을 개발하였다 하여도, 수요자인 applied researcher에 대한 가독성이 없어 활용가능성이

낮다면 그 의미가 반감될 것이기 때문이다. 따라서, 본 원고는 학문분야별 접근법 및 가독성의 차이에 의한 간극을 메워주는 역할을 할 것으로 기대한다. 향후에도 독자의 요구를 반영한 방법론적 논의는 연구 적용의 측면뿐만 아니라, 실제적인 방법론적 발전 및 프로그램 개발 및 적용 가능성 향상의 토대가 될 것이다.

## 감사의 글

본 원고는 메타분석연구회(신인수 회장) 연구활동의 결과물임을 밝힙니다.

## REFERENCES

- Greenland S, Longnecker MP. Methods for trend estimation from summarized dose-response data, with applications to meta-analysis. *Am J Epidemiol* 1992;135(11):1301-1309.
- Orsini N, Bellocco R, Greenland S. Generalized least squares for trend estimation of summarized dose-response data. *Stata J* 2006;6(1):40-57.
- Harder T, Bergmann R, Kallschnigg G, Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2005;162:397-403.
- Quigley MA. Re: "Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis". *Am J Epidemiol* 2006;163:870-872.
- National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. Search "dose response" [ti] AND "Meta-Analysis" [Publication Type] Filters: Publication date from each year/01/01 to each year/12/31. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> [accessed December 29, 2015].
- Ju SY, Jeong HS, Kim DH. Blood vitamin D status and metabolic syndrome in the general adult population: a dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(3):1053-1063.
- Ju SY, Choi WS, Ock SM, Kim CM, Kim DH. Dietary magnesium intake and metabolic syndrome in the adult population: dose-response meta-analysis and meta-regression. *Nutrients* 2014;6(12):6005-6019.
- Lee DR, Lee J, Rota M, Lee J, Ahn HS, Park SM, et al. Coffee consumption and risk of fractures: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Bone* 2014;63:20-28.
- Lim JE, Park SH, Jee SH, Park H. Body concentrations of persistent organic pollutants and prostate cancer: a meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int* 2015;22:11275-11284.
- Shim SR, Shin IS, Bae JM. Intervention meta-analysis using STATA software. *J Health Info Stat* 2016;41(1):123-134 (Korean).
- Higgins JPT, Green S, editors *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0:6.4.1. 2011. The Cochrane Collaboration; Available: <http://www.cochrane-handbook.org>.
- Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, Mori M, Yanagawa H, Ohno Y, et al. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Am J Epidemiol* 1993;137(5):530-538.
- Shibata A, Fukuda K, Inoue A, Higuchi F, Miyake H, Nishi M, et al. Flushing pattern and idiopathic avascular necrosis of the femoral head. *J Epidemiol* 1996;6(1):37-43.
- Fukushima W, Yamamoto T, Takahashi S, Sakaguchi M, Kubo T, Iwamoto Y, Hirota Y, et al. The effect of alcohol intake and the use of oral corticosteroids on the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a case-control study in Japan. *Bone Joint J* 2013;95-B(3):320-325.
- Sakata R. A case-control study of association between life-style, alcohol dehydrogenase 2 and aldehyde dehydrogenase 2 genotype and idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Kurume Med J* 2003;50(3-4):121-130.
- Zhou Y, Zhuang W, Hu W, Liu GJ, Wu TX, Wu XT. Consumption of large amounts of allium vegetables reduces risk for gastric cancer in a meta-analysis. *Gastroenterology* 2011;141:80-89.
- Orsini N, Li R, Wolk A, Khudyakov P, Spiegelman D. Meta-analysis for linear and nonlinear dose-response relations: examples, an evaluation of approximations, and software. *Am J Epidemiol* 2012;175(1):66-73.
- Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to Meta-Analysis*. West Sussex, United Kingdom: John Wiley & Sons Ltd.; 2009, p. 33-39.
- Berlin JA, Longnecker MP, Greenland S. Meta-analysis of epidemiologic dose-response data. *Epidemiology* 1993;4(3):218-228.
- Greenland S. Avoiding power loss associated with categorization and ordinal scores in dose-response and trend analysis. *Epidemiology* 1995;6(4):450-454.
- Liu Q, Cook NR, Bergstrom A, et al. A two-stage hierarchical regression model for meta-analysis of epidemiologic nonlinear dose-response data. *Comput Stat Data Anal* 2009;53(12):4157-4167.
- Orsini N, Greenland S. A procedure to tabulate and plot results after

- flexible modeling of a quantitative covariate. *Stata J* 2011;11:1-29.
23. Panis C. The piecewise linear spline transformation. *Stata Technical Bulletin* 1994;18: 27-29.
24. Shim SR, Shin IS, Bae JM. Meta-analysis of diagnostic tests accuracy using STATA software. *J Health Info Stat* 2015;40(3):190-199 (Korean).