

〈특별기고〉

메타분석에 있어서 출간오류 : 의미와 분석

황 성 동¹⁾

경북대학교 사회복지학부

선행 연구결과에 대한 종합적 분석(research synthesis) 방법으로서 메타분석(meta-analysis)은 최근 많은 관심을 받고 있으며, 기존의 연구방법에 비해 오류(bias)가 적은 결과를 도출하는 것으로 알려져 있다. 하지만 연구자들은 메타분석 연구가 출간오류로 인해 그 결과가 왜곡될 수 있다는 의구심을 가지고 있다. 따라서 본 연구는 메타분석에 있어서 중요한 이슈인 출간오류의 의미를 논의하고 구체적인 사례를 이용해 출간오류 분석을 실시하여 메타분석 연구를 수행하는데 필요한 출간오류 분석 가이드라인을 제공하고자 하였다. 출간오류에 대한 구체적인 분석으로 먼저 효과크기 데이터에 대한 검토를 거쳐, funnel plot을 이용하여 효과크기의 비대칭을 검증하였다. 여기에는 시각적 분석과 통계적 분석방법을 이용하였으며, 그 결과 출간오류의 존재를 파악할 수 있었다. 따라서 출간오류에 대한 조정방법으로 trim-and-fill 방법과 Copas selection 모형을 활용하여 연구결과에 대한 조정을 시도하였으며, 그 결과 발견된 출간오류는 전체 연구결과에 심각한 영향을 줄 정도의 오류가 아님을 확인할 수 있었다. 학계에서는 메타분석에 대한 결과를 보고하는 가이드라인과 메타분석 연구의 평가기준에 있어서 출간오류 분석에 대한 기준을 명시하고 있다. 따라서 출간오류 분석은 개별 메타분석 연구의 진실성(integrity) 검증뿐만 아니라 메타분석이라는 연구방법의 타당성(validity)을 위한 기준이 된다고 할 수 있다.

주요어 : 메타분석, 출간오류, 출간오류 분석, 효과크기, 진실성

1) 교신저자 : 경북대학교 사회복지학부, 교수 (E-mail: sungdong@knu.ac.kr)

I. 서 론

동일한 주제로 수행된 선행 연구결과들을 체계적이고 계량적으로 분석하는 메타분석(meta-analysis)은 연구에 대한 종합적 분석(research synthesis) 방법으로 최근 많은 관심을 받고 있다. 특히 메타분석은 체계적 리뷰(systematic review)와 더불어 포괄적으로 해당 연구결과를 검색하고 구체적인 기준에 따라 연구를 선정한 후 투명하고 객관적인 방법으로 분석한 결과를 제시함으로써 기존의 전통적인 리뷰에 비해 분석 과정 및 결과에 오류(bias)가 적게 나타나는 것으로 알려져 있다(황성동, 2015; Borenstein, Hedges, Higgins, & Rothstein, 2009; Egger, Smith, & Altman, 2003; Littell, Corcoran, & Pillai, 2008).

하지만 메타분석 연구에 있어서도 일반적인 다른 연구에서와 마찬가지로 여러 가지 오류가 존재할 수 있는데, 그 유형으로 언어적 오류(language bias), 접근성 오류(availability bias), 결과보고 오류(outcome-reporting bias) 등이 있다. 즉 연구자가 영어로 출간된 연구결과를 우선적으로 포함시킴으로서 발생하는 언어적 오류, 연구자가 접근하기 쉬운 연구결과를 선별적으로 포함시킬 때 발생하는 접근성 오류, 그리고 연구결과를 선별적으로 보고하는 경우 즉 통계적으로 유의한 결과를 그렇지 않은 결과보다 우선적으로 보고하는 경우에 발생하는 결과보고 오류가 있을 수 있다. 특히 메타분석에 포함된 연구가 관련 연구를 모두 포괄하지 못하는 오류가 발생한다면 메타분석 결과는 왜곡될 가능성이 높다고 할 수 있다(Borenstein et al., 2009).

이 모든 오류는 메타분석 연구에 포함된 연구들이 전체 연구(the population of completed studies)를 대표하지 못하는 오류 즉 ‘비대표성(unrepresentativeness)’과 관련되어 있다. 따라서 이 모든 오류를 일반적으로 연구결과의 전파 및 활용에 있어서 오류를 의미하는 ‘전파오류(dissemination bias)’라는 포괄적 용어로 지칭하기도 한다. 하지만 이러한 의미로 ‘출간오류(publication bias)’라는 용어가 이미 학계에 정착되어 있기 때문에 출간오류라는 용어를 사용하는 것이 더 일반적이다(Rothstein, Sutton, & Borenstein, 2005).¹⁾

많은 연구자들은 메타분석 연구가 종합적 연구 분석으로서 전통적인 연구방법에 비해 오류가 적은 결과를 산출해낸다는 점에 매력을 느끼고 있지만 동시에 출간오류로 인해 메타분석의 결과가 왜곡된 것이 아닐까하는 의구심을 가지고 있다. 따라서 체계적 리뷰와 메타분석 분야의 학자들은 출간오류를 어떻게 발견하고 이를 계량화하며, 만약 오류가 있다면 이를 어떻게 조정할 것인가에 많은 관심을 보이고 있다(Mueller et al., 2013; Rothstein et al., 2005).

따라서 본 연구의 목적은 메타분석에서 중요한 이슈인 출간오류의 의미를 논의하고 구체적인 사례를 이용해 출간오류 분석—즉 출간오류를 발견하고 이에 대한 조정—을 실시하는데 목적이 있다. 이에 따라 본 연구의 연구방법은 문헌고찰을 통해 출간오류에 대한 이론적 의미를 먼저 설명하고 이어서 실제 메

1) 체계적 리뷰 관련 전문 학회인 Cochrane에서는 이를 ‘보고 오류(reporting bias)’라고 부르기도 한다(Higgins & Green, 2011).

타분석 데이터를 활용하여 출간오류 분석에 대한 과정을 구체적으로 제시하는 실증적 사례 연구방법을 활용하였다. 이를 통해 연구자들이 출간오류에 대한 올바른 이해를 바탕으로 메타분석 연구를 수행하는데 필요한 가이드라인을 제공하고자 한다.

II. 출간오류의 의미와 분석

1. 출간오류의 의미

출간오류에 대한 본래의 의미는 연구 결과의 속성이나 방향에 따라 연구 결과가 출간되거나 출간되지 못하는 오류를 의미하며, 메타분석에 포함된 연구들로부터 나타난 분석 결과가 메타분석에 포함되어야 할 연구들이 모두 포함되었을 때 나타나는 분석 결과와 체계적으로 다르다면 출간오류가 존재한다고 할 수 있다(Higgins & Green, 2011). 즉, 출간된 연구의 결과가 모든 (수행된) 연구의 결과를 대표하지 못할 때 출간오류는 발생하는 것이다. 그리고 메타분석에 포함된 연구가 관련된 모든 연구들의 왜곡된 표본(biased sample)이라면 메타분석의 결과로 나타난 전체 효과크기는 왜곡된-일반적으로 과대추정(overestimated)된-결과라고 할 수 있다(Borenstein et al., 2009).

일반적으로 긍정적인 결과 그리고 통계적으로 유의미한 결과를 보여주는 연구는 그렇지 않은 연구보다 출간될 가능성이 높으며, 출간된 연구는 메타분석에 포함될 가능성이 높다. 따라서 통계적으로 유의하지 않거나 긍정적인 결과를 도출하지 못한 연구는 출간되지 않아

서 메타분석에 포함되지 않았을 가능성이 높다. 즉 출간오류의 가능성이 존재한다고 볼 수 있다. 출간된 연구라고 해서 모두가 높은 수준의 질을 보여주는 연구라고 할 수 없지만 대체로 통계적으로 유의하거나 긍정적인 결과를 보여주는 연구일 가능성이 높다고 하겠다.

출간오류와 관련하여 논의되고 있는 ‘small-study effects’는 표본크기가 작은 연구가 미치는 영향으로 해석할 수 있는데, 이는 “(표본 크기가) 작은 연구들이(smaller studies) 보통 (표본 크기가) 큰 연구들 보다 종종 더 큰 개입효과를 보이는 현상에 대한 일반적인 용어(generic term)를 의미한다”(Schwarzer, Carpenter, & Rücker, 2015a, p. 107). 이 개념은 Sterne, Gavaghan과 Egger(2000)에 의해 구체화 되었으며, 이에 대해 가장 잘 알려진 배경 및 이유로 출간오류가 지적되고 있다. 즉 작은 연구가 보다 더 큰 효과 또는 강력한 효과를 보인다면 출간될 가능성이 더 커짐으로서 발생하는 오류라고 말할 수 있다(Begg & Berlin, 1988; Rothstein et al., 2005). 이러한 현상이 발생하는 배경에는 몇 가지 이유가 있는데, 예를 들면 연구자들이 학술지에 투고할 때 유의미한(significant) 결과를 제출할 가능성이 높고, 학술지는 투고된 작은 연구들이 유의미한 결과를 보인다면 이를 출간할 가능성이 높기 때문이다(Schwarzer et al., 2015a). 만약 이러한 현상이 발생한다면 이것은 결국 메타분석의 결과를 왜곡시키는 오류를 낳게 되는 것이다.

대체적으로 메타분석에 포함된 연구 중 표본크기가 작은-즉 표준오차가 큰-연구는 효과크기가 상대적으로 큰 연구일 가능성이 높다

고 할 수 있다(Schwarzer et al., 2015a; Sterne et al., 2000). 따라서 small-study effects에 대한 이러한 가설을 검정하기 위해서는 표본크기와 효과크기의 관계를 고찰할 필요가 있다(Borenstein et al., 2009). 만약 이 양자 간에 어떤 의미 있는 관계가 존재한다면 small-study effects에 대한 가설은 사실(true)이라고 볼 수 있다. 즉, 메타분석에 포함된 연구들 중에서 표본크기가 작은 연구들의 효과크기가 상대적으로 크다면 이것은 출간오류로 인해 발생하는 small-study effects가 존재하는 근거, 즉 출간오류의 구체적인 근거로 볼 수 있다.

2. 출간오류의 분석

메타분석에 있어서 출간오류에 대한 분석은 일반적으로 1) 데이터에 대한 검토, 2) 출간오류의 존재에 대한 확인, 3) 출간오류에 대한 조정의 순서로 이루어진다. 그리고 출간오류의 분석 결과를 바탕으로 오류의 영향이 미미한지 또는 오류가 심각해서 전체 연구결과가 의심스러운지, 아니면 오류의 영향력이 미미하지는 않지만 전체 연구결과에 영향을 줄 정도는 아닌지 판단하게 된다(Borenstein et al., 2009).

본 연구에서 출간오류 분석에 사용한 예제는 간접흡연과 폐암과의 관계에 대한 메타분석 연구결과이다(Hackshaw, Law, & Wald, 1997). 이 연구에서는 간접흡연과 배우자의 폐암 발생률과의 관련성을 다룬 37개의 연구를 분석하였고(그림 1), 그 결과 흡연을 하는 배우자가 있는 경우 그렇지 않은 경우보다 폐암 발생률이 24% 높은 것으로 밝혀졌다.

	study	yi	lower	upper	vi	RR
1	study01	-0.288	-0.84083545	0.26547481	0.07964926	0.75
2	study02	0.728	-0.20691347	1.66200569	0.22730496	2.07
3	study03	0.756	0.17167340	1.34056713	0.08891559	2.13
4	study04	-0.223	-1.08346755	0.63717453	0.19266772	0.80
5	study05	-0.236	-1.37689864	0.90544816	0.33899332	0.79
6	study06	0.698	0.08436872	1.31189673	0.09805973	2.01
7	study07	0.207	-0.21131380	0.62533397	0.04555260	1.23
8	study08	0.182	-0.76119050	1.12583827	0.23173141	1.20
9	study09	0.419	-0.13440034	0.97182383	0.07963686	1.52
10	study10	0.030	-0.88425926	0.94338826	0.21737658	1.03

그림 1. 간접흡연과 폐암과의 관계 데이터 (일부)

yi: 효과크기 (log risk ratio)

vi: 분산 (variance of the log risk ratio)

하지만 본 연구결과에 대해 효과크기가 큰 연구들은 작은 연구들에 비해 출간될 가능성이 높아서 메타분석에 포함될 가능성이 높지만 효과크기가 작거나 효과가 없는 연구들은 출간될 가능성이 낮아서 메타분석 연구에 포함되지 못했다는 의의가 제기되었다(Borenstein et al., 2009). 따라서 과연 이러한 반론이 타당한지 출간오류 분석을 통해 밝힐 필요가 있다고 하겠다.

본 분석에 활용한 프로그램은 최근 많은 연구자들이 사용하고 있는 R 프로그램(R Core Team, 2015)에서 메타분석 패키지인 ‘meta’, ‘metafor’ 및 ‘metasens’를 이용하였으며(Schwarzer, 2015; Schwarzer, Carpenter & Rücker, 2015b; Viechtbauer, 2010), 또한 메타분석 프로그램으로 널리 활용되고 있는 통계분석소프트웨어 Stata도 부분적으로 활용하였다(Palmer & Sterne, 2016).²⁾ 그리고 분석 절차는 일반적인 메타분석 연구자들이 제시하는 기준을 준수하였다(Borenstein et al., 2009; Littell, 2013; Schwarzer et al., 2015a).

2) 본 분석에 사용된 명령어(code)는 별도로 부록에 제시하였다.

데이터에 대한 검토

먼저 출간오류가 존재하는지 살펴보는 가장 좋은 출발점은 메타분석 결과 데이터를 검토해보는 것이다. 여기에는 forest plot이 적합하다고 할 수 있으며 그림 2와 같은 결과를 얻을 수 있다. 이때 각 연구를 표본크기 순으로 정렬하였는데 그 이유는 표본크기별로 효과크기의 정도를 분석할 수 있기 때문이다.

그림 2의 forest plot은 메타분석 결과 그 부분과 전체를 보여준다. 즉 각 개별연구들의 결과(효과크기 및 통계적 유의성)와 패턴 그리고 전체 연구결과의 모습(평균효과크기 및 통계적 유의성)을 보여 준다. 이 forest plot을 자세히 살펴보면 그림의 아래쪽에 있는 가중치가 작은 연구들 즉 표본의 크기가 작은 연구들이 위쪽에 있는 표본이 큰 연구들보다 대체

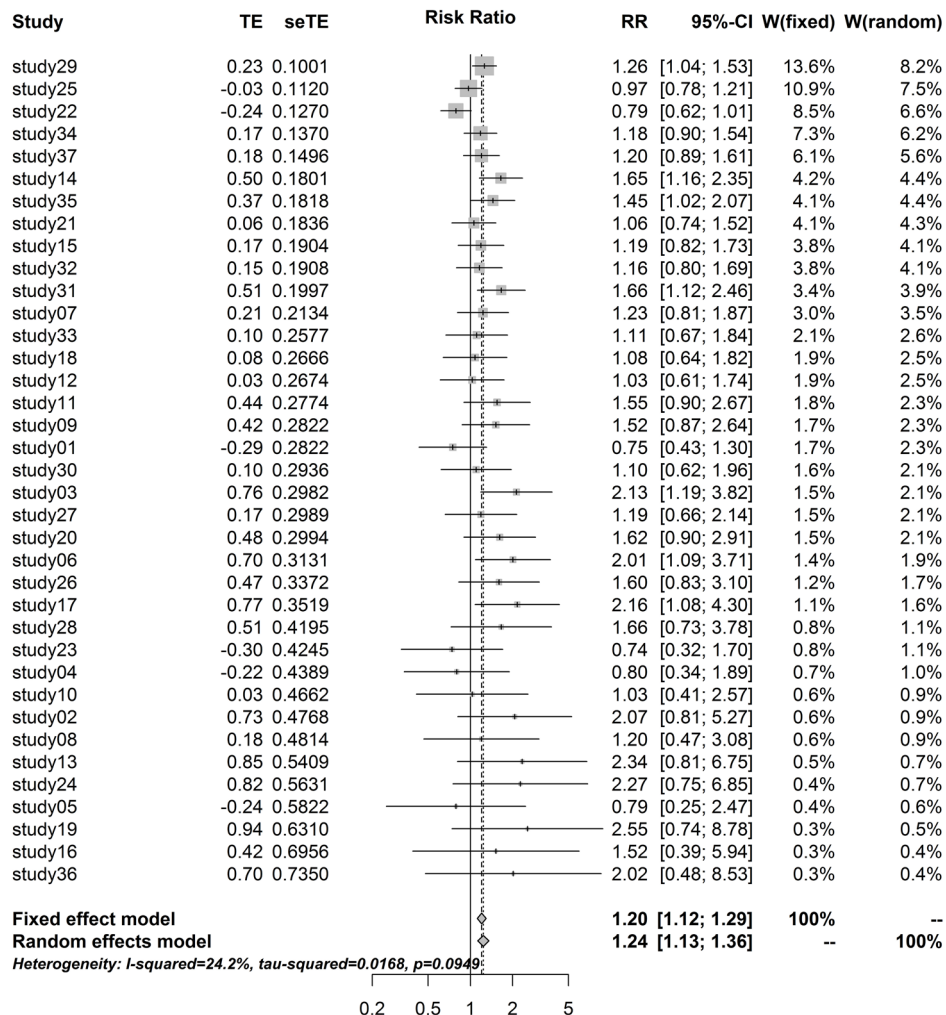


그림 2. 간접흡연과 폐암과의 관계에 대한 forest plot

```

Number of studies combined: k=37

          RR      95%-CI    z  p-value
Fixed effect model  1.20 [1.12; 1.29] 5.02 < 0.0001
Random effects model 1.24 [1.13; 1.36] 4.56 < 0.0001

Quantifying heterogeneity:
tau^2 = 0.0168; H = 1.15 [1; 1.41]; I^2 = 24.2% [0%; 49.8%]

Test of heterogeneity:
  Q d.f.  p-value
47.51  36    0.0949

Details on meta-analytical method:
- Inverse variance method
- DerSimonian-Laird estimator for tau^2
> |

```

그림 3. 간접흡연과 폐암과의 관계에 대한 평균효과크기 및 이질성

로 효과크기가 큰 것으로 나타났음을 알 수 있다. 즉 small-study effects의 가능성이 있는 것으로 볼 수 있다.

그리고 그림 3은 메타분석 결과 평균효과크기와 이질성의 정도를 보여주고 있는데, 평균 효과크기는 랜덤효과모형의 경우 risk ratio = 1.24(95% CI: [1.13; 1.36])로 통계적으로 유의하며, 효과크기 이질성(heterogeneity)의 경우 전체 분산 중 연구간 분산이 차지하는 비율인 $I^2 = 24.2\%$ 로 그다지 이질성이 크지 않다고 볼 수 있다(Higgins & Green, 2011).

출간오류의 존재에 대한 확인

메타분석에서 출간오류의 존재를 확인하는 가장 보편적인 방법은 메타분석에 포함된 연구들의 표본 크기와 효과크기의 관계를 잘 보여주는 funnel plot을 통해서이다(Borenstein et al., 2009; Schwarzer et al., 2015a; Sterne, Becker, & Egger, 2005). 깔대기 모양을 하고 있다고 해서 이름이 붙여진 funnel plot은 X축에 효과크기를 Y축에는 표준오차(standard error)로 구성

된다. 일반적으로 표본이 큰 연구들은 funnel plot 상단에 위치하는데 가운데 직선 즉 평균 효과크기 주변에 몰려있다. 하지만 표본크기가 작은 연구들은 하단에 위치하며 상대적으로 폭넓게 분포되어 있다(그림 4 참조). 왜냐하면 표본크기가 작은 연구들은 효과크기가 대체로 더 큰 경향을 보이며 분산 및 표준오차가 더 크기 때문이다. 여기서 대각선은 각

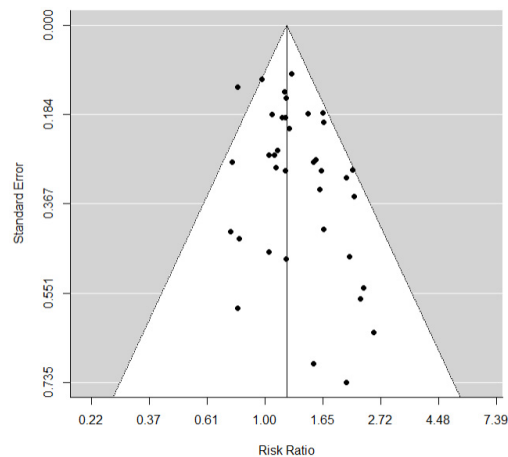


그림 4. 간접흡연과 폐암과의 관계에 대한 funnel plot

연구의 효과크기에 대한 95% 신뢰구간을 나타낸다.

이 funnel plot에서 만약 출간오류가 없다면 각 연구들이 좌우 대칭(symmetry)의 모습을 보일 것이다. 하지만 만약 비대칭(asymmetry)의 모습을 보인다면 특히 표본크기가 작은 연구들이 긍정적인 결과와 반대되는 방향 쪽으로 누락되어 있다면 이것은 이들 연구가 출간되지 않은 출간오류의 가능성이 있음을 보여주는 것이다. 여기서 이 비대칭을 파악하는 방법은 시각적으로 확인하는 방법과 통계적으로 검증하는 방법 두 가지가 있다(황성동, 2015; Schwarzer et al., 2015a).

비대칭에 대한 시각적 분석. 그림 4에서 보듯이 그래프 하단에 표본크기가 작은 연구들이 비교적 폭넓게 위치하고 있으며, 평균을 중심으로 왼쪽 하단에 작은 연구들이 일부 누락되어 있어 비대칭의 모습을 보이고 있음을 알 수 있다. 즉 효과크기가 미미하거나 연구 결과가 기대하는 방향 즉 긍정적인 결과를 보이지 않는 작은 연구들이 누락되어 있음을 알 수 있다. 그림 5는 funnel plot을 보다 발전시킨 contour-enhanced funnel plot으로 각 연구의 위치를 통계적 유의수준으로 구분한 영역으로 제시하고 있다(Peters, Sutton, Jones, Abrams, & Rushton, 2008). 즉 흰색 부분은 유의수준 10% 초과 즉 일반적으로 통계적으로 유의하지 않은 영역, 옅은 회색 부분은 유의수준 10%, 그리고 짙은 회색 부분은 유의수준 5% 영역을 나타내고 있다. 여기서 보면 risk ratio = 1.0을 기준으로 볼 때 대다수의 연구가 오른쪽에 위치하고 있어 육안으로 비대칭임을 쉽게 확인

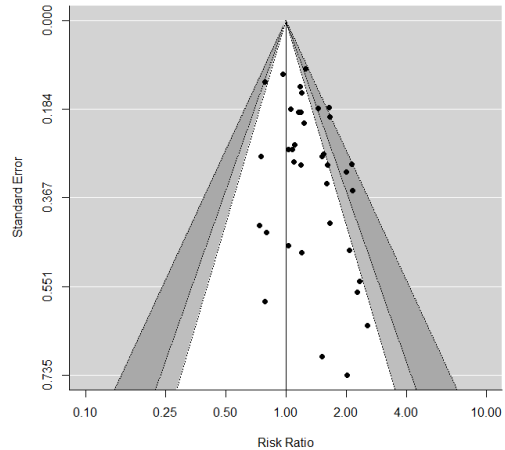


그림 5. 간접효과와 폐암과의 관계에 대한 contour-enhanced funnel plot

할 수 있다. 그리고 통계적으로 유의하지 않은 흰색 부분의 왼쪽에(특히 표준오차가 0.551보다 큰 경우) 표본크기가 작은 연구들이 누락되어 있어 출간오류, 즉 small-study effects가 존재할 가능성이 높음을 알 수 있다(Higgins & Green, 2011; Schwarzer et al., 2015a).

비대칭에 대한 통계적 분석. 앞서 살펴본 funnel plot들을 보면 메타분석에 포함된 연구들의 분포가 비대칭임을 쉽게 인지할 수 있다. 즉 대다수의 작은 연구들은 risk ratio = 1.0을 기준으로 오른쪽에 몰려 있다. 하지만 funnel plot으로는 시각적으로만 즉 주관적인 판단에 의해 비대칭에 대한 판단을 내리기 때문에 객관성을 담보할 수 없다. 따라서 보다 객관적인 기준 즉 통계적인 분석이 필요한 것이다. funnel plot의 비대칭에 대한 통계적 분석으로 가장 많이 활용되는 방법은 회귀분석 검증(regression test)이 있다(Borenstein et al., 2009; Sterne & Egger, 2005).

Egger, Smith, Schneider와 Minder(1997)는 각 연구의 효과크기와 표준오차와의 관계를 회귀식으로 설명하고 있는데, Egger의 회귀분석 검증에 의하면 회귀식은 표준화된 효과크기 $= \text{bias} + \text{slope} * (1/\text{표준오차})$ 로 나타낼 수 있으며, 그림 6에서 보는 것처럼 bias가 통계적으로 유의하다는 것을 알 수 있다($t = 2.37, df = 35, p = .024$). 즉 funnel plot의 비대칭에 대한 귀무가설인 효과크기가 서로 대칭(symmetry)이라는 귀무가설($\text{bias} = 0$)을 기각하게 되어 효과크기와 표준오차의 관계는 통계적으로 유의미한 관계가 있다고 말할 수 있다.

그리고 그림 7과 그림 8은 Stata로 분석한 Egger의 회귀분석 결과이다. 앞서 살펴본 R을 이용한 분석결과와 동일함을 알 수 있다. 특히 그림 7에서 bias의 95% 신뢰구간이 $[0.13; 1.66]$ 으로 나타나 귀무가설 값 $\text{bias}=0$ 을 포함하고 있지 않아 귀무가설을 기각하게 되어 통

계적으로 유의함을 증명하고 있으며, 이를 그림 8에서 출간오류 플롯을 통해 그래픽으로 확인해주고 있다. 그리고 효과크기와 표준오차와의 관계를 다룬 두 회귀식, 즉 정밀성(precision, Prec_i)을 독립변수로 하고 표준화된 효과크기(standardized effect, Z_i)를 종속변수로 한 회귀식 $E[Z_i] = \beta_0 + \beta_1 \text{Prec}_i$ 은 정밀성의 역수인 표준오차(S_i)를 독립변수로 하고 관찰된 효과크기(θ_i)를 종속변수로 삼은 회귀식 $E[\theta_i] = \beta_1 + \beta_0 S_i$ 와 일치한다고 하였다(Sterne & Egger, 2005). 왜냐하면 $Z_i = \theta_i / S_i$, $\text{Prec}_i = 1 / S_i$ 이므로 첫 번째 회귀식을 표준오차 S_i 로 곱해주게 되면 $E[\theta_i] = \beta_1 + \beta_0 S_i$ 로 전환되기 때문이다(김달호, 장은진, 황진섭, 2014). 따라서 그림 7에서 보듯이 표준오차와 효과크기는 유의미한 관계가 있는 것으로 나타났기 때문에 표준오차와 역의 관계인 표본크기와 효과크기는

```
Linear regression test of funnel plot asymmetry

data: meta5
t = 2.3674, df = 35, p-value = 0.02357
alternative hypothesis: asymmetry in funnel plot
sample estimates:
      bias      se.bias      slope
0.892026897 0.376794281 0.008837408

> |
```

그림 6. funnel plot 비대칭에 대한 Egger 회귀분석 결과

Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	.0088374	.0847496	0.10	0.918	-.1632135	.1808883
bias	.8920269	.3767943	2.37	0.024	.1270938	1.65696

그림 7. Stata로 분석한 Egger 회귀분석 결과

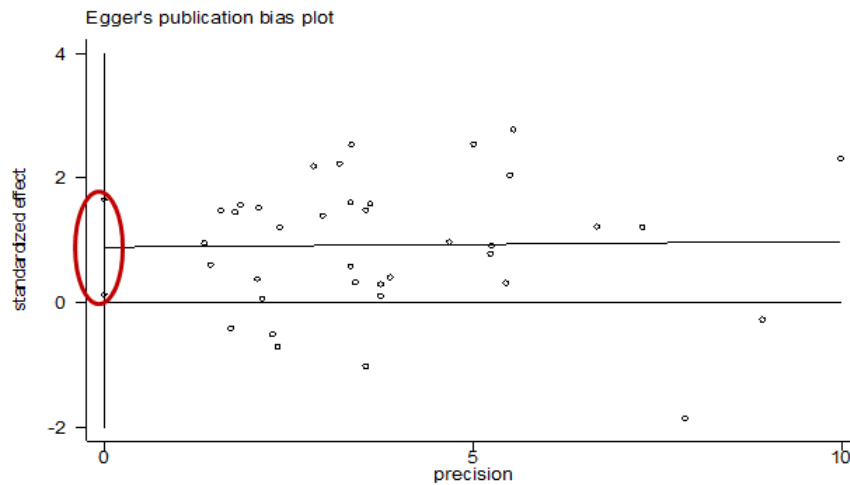


그림 8. Stata로 분석한 Egger 출간오류 plot

통계적으로 유의한 관계가 있다고 하겠다. 즉 표준오차가 1단위 증가하게 되면 효과크기는 0.89만큼 커지게 됨을 알 수 있다.

즉, 전반적으로 표본의 크기가 작은 연구들은 큰 연구들보다 간접흡연과 폐암 사이의 관계 즉 효과크기가 더 크다는 것을 회귀분석을 통해 보여 주고 있기 때문에 통계적으로도 funnel plot의 비대칭을 증명할 수 있어 출간오류가 존재함을 알 수 있다. 한편, funnel plot의 비대칭을 검증하기 위한 또 다른 통계적 방법으로 Begg와 Mazumdar(1994)의 서열상관관계 검증을 이용하기도 한다. 하지만 이 분석방법은 각 연구의 효과크기와 분산과의 서열상관관계를 검증하기 때문에 Egger의 회귀분석보다 검증력이 약한 것으로 평가되어 널리 사용되지는 않는다(Schwarzer et al., 2015a).

안전성 계수. 이렇게 출간오류가 존재한다고 판단되면 그 다음 단계는 오류가 어느 정도인가 즉 전반적으로 연구결과가 얼마나

타당성이 있는가를 살펴보는 것이 필요하다. 여기에는 지금까지 일반적으로 안전성 계수(fail-safe N) 방법을 활용해왔다(김소연, 김선미, 김보영, 양은주, 2015). 이 안전성 계수 분석 방법은 원래 Rosenthal(1979)에 의해 ‘file-drawer analysis’라고 불려 졌는데 이는 통계적으로 유의하지 않은 연구결과는 출간되지 못하고 파일 캐비닛 안에 보관되어 있던 것에서 유래하여, 출간되지 못해 메타분석에서 누락된 연구의 수를 계산하는 것을 의미하였다. 이는 나중에 Harris Cooper에 의해 ‘fail-safe N’으로 명명되었다(Borenstein et al., 2009).

먼저, 전통적인 안전성 계수 분석으로 Rosenthal 계산방식이 있는데, 그림 9에서 보는 것처럼 전체 효과가 유의하지 않게($p = 0.05$) 되려면 398개의 추가 연구가 필요함을 보여 준다. 두 번째 방법은 Orwin(1983)의 방법으로, 전체 연구결과가 유의하지 않는 기준(target effect size) 값을 정한 후 누락된 데이터가 얼마나 되는지 계산하는데 이 방식으로 계산한 결

```

Fail-safe N Calculation Using the Rosenthal Approach

Observed Significance Level: <.0001
Target Significance Level: 0.05

Fail-safe N: 398

> fsn(yi, vi, data=smoking, type="Orwin")

Fail-safe N Calculation Using the Orwin Approach

Average Effect Size: 0.2951
Target Effect Size: 0.1476

Fail-safe N: 37

> fsn(yi, vi, data=smoking, type="Rosenberg")

Fail-safe N Calculation Using the Rosenberg Approach

Average Effect Size: 0.1857
Observed Significance Level: <.0001
Target Significance Level: 0.05

Fail-safe N: 206

```

그림 9. 다양한 fail-safe N 분석 결과

과는 37개의 연구가 누락되었음을 보여준다. 그리고 마지막으로 Rosenberg(2005)의 방식으로 구하게 되면 206개의 연구가 누락된 것으로 산출되었다.

Rosenthal(1979)은 이 수치(fail-safe N)가 비록 충분히 크지는 않다 하더라도 어느 정도만 되면 대체로 신빙성 있는 결과라고 주장하였으며, 이 수치의 기준을 $5k+10$ 으로 제시하였다(k : 연구 수). 즉, $5*(37)+10=195$, 따라서 fail-safe N이 195개 보다 더 많으면 본 연구결과는 신빙성이 있다고 주장한다. 즉 누락된 연구의 수가 충분히 크다면 출간오류는 그다지 심각하지 않다고 결론을 내릴 수 있다(Borenstein et al., 2009).

하지만 그동안 메타분석 연구에서 제시되어 온 안전성 계수는 최근 들어 많은 비판을 받

고 있는데 우선, 일반적으로 의학 연구 특히 체계적 리뷰에서는 특정한 유의확률(p-value)보다는 효과크기의 신뢰구간에 더 초점을 두는 것이 일반적이다. 따라서 Cochrane에서는 유의확률에 의존하는 안전성 계수를 사용하는 것을 권장하지 않고 있다(Higgins & Green, 2011).

그리고 이 계산 방법은 누락된 연구의 평균 효과크기에 달려있다. 즉 누락된 연구의 평균 효과크기의 기준에 따라 안전성 계수에 대한 추정이 매우 다양하게 산출된다. 즉, 그림 9에서 보듯이 안전성 계수를 추정하는 공식은 여러 가지이며(예: Rosenthal 방식, Orwin 방식, Rosenberg 방식) 각 공식에 따라 결과가 매우 다르게 나타나며 따라서 결론도 달라진다. 특히 안전성 계수 산출에 있어서는 각 연구의 표본크기 또는 이질성을 고려하지 않으며, 아

울리 효과크기의 규모(magnitude)에 대한 문제 의식이 없고, 무엇보다 안전성 계수의 해석에 대한 통계적 기준이 없다고 비판받아 왔다(Becker, 2005). 따라서 Becker(2005, p. 124)는 “... fail-safe N은 다른 더 나은 분석방법이 있다면 폐기되어야 한다”고 주장하고 있다. 그리고 Borenstein 등(2009)은 주장하기를 안전성 계수는 실질적인 유의성 (substantial significance)에 초점을 두는 것이 아니라 통계적 유의성 (statistical significance)에 초점을 두고 있으며, 또한 누락된 연구의 효과크기를 0(zero)라고 가정하고 있음을 비판하고 있다.

이상의 비판을 종합하면 안전성 계수는 출간 오류를 검증함에 있어 많은 문제가 있다고 하겠다. 따라서 Littell 등(2008, p. 131)은 “... 연구자들은 fail-safe N 방법을 이용하지 않아야 한다 ...”라고 주장하고 있으며, 그리고 나아가 “... 메타분석 연구자들이 출간오류와 관련된 문제를 분석하고 교정하는 데 있어 더 타당성 있는 방법을 선호함에 따라 안정성 계수 방법은 폐기되었다 ...”라고 주장하고 있다(Littell,

2013, p. 294). 따라서 오류의 정도를 나타내기 위해 제시하는 안전성 계수는 더 이상 메타분석 연구에서 출간오류의 분석 결과로 제시되지 않아야 할 것이다.

오류에 대한 조정

다음 단계로 분석 결과 출간오류가 존재하는 것으로 밝혀졌다면 그 오류를 조정 (adjustment)하는 작업이 필요하다. 본 연구에서 분석한 사례에서는 메타분석 결과 간접흡연이 폐암발생률을 24% 증가시키는 것으로 결론을 내리고 있다. 그러므로 메타분석에서 일반적으로 사용하고 있는 Duval과 Tweedie(2000)가 개발한 trim-and-fill 방법을 먼저 이용하여 원래의 결과를 조정하는 것이 필요하다. 이 방법의 기본 개념은 메타분석에서 누락되었다고 가정된 연구(missing studies)들의 수를 추정한 후 이를 추가하여 funnel plot이 대칭이 되도록 만든 다음 조정된 효과크기를 산출하는 것이다.

일반적으로 trim-and-fill 방법은 (1) trim: 먼

```
Number of studies combined: k=44 (with 7 added studies)

          RR      95%-CI    z  p-value
Fixed effect model  1.17 [1.09; 1.25] 4.32 < 0.0001
Random effects model 1.19 [1.08; 1.31] 3.54  0.0004

Quantifying heterogeneity:
tau^2 = 0.0260; H = 1.2 [1; 1.45]; I^2 = 30.4% [0%; 52.2%]

Test of heterogeneity:
  Q d.f.  p-value
 61.8  43   0.0315

Details on meta-analytical method:
- Inverse variance method
- DerSimonian-Laird estimator for tau^2
- Trim-and-fill method to adjust for funnel plot asymmetry
```

그림 10. trim-and-fill로 조정된 평균효과크기

저 funnel plot이 대칭이 되도록 대칭이 되지 않는 연구들을 제외한다. 그리고 (2) 비대칭 연구들을 제외시킨 후 남은 연구들만으로 평균 효과크기를 다시 구하며, (3) fill: 이번에는 새로운 평균을 중심으로 하여 제외한 연구들을 복원시켜 놓고 이와 서로 대칭이 되도록 누락되었다고 가정된 연구들로 채워 나가는 단계를 밟게 된다(Borenstein et al., 2009, Duval & Tweedie, 2000; Schwarzer et al., 2015a).

위의 방법을 활용하여 비대칭(asymmetry)을 대칭(symmetry)으로 전환하기 위해 그림 11에서와 같이 평균효과크기의 왼쪽에 7개의 연구(흰 동그라미)를 투입(impute)했을 때 그림 10에서 보는 것처럼 랜덤효과모형의 risk ratio (RR)는 19% 증가하며, 통계적으로 여전히 유의한 것으로 나타났다(adjusted RR = 1.19, 95% CI: [1.08; 1.31]). 한편 그림 3에서 보듯이 trim-and-fill 이전에는 24% 증가 즉 RR = 1.24이었다. 따라서 존재하는 것으로 분석된 small-study effects는 본 연구의 전체 결과에 그

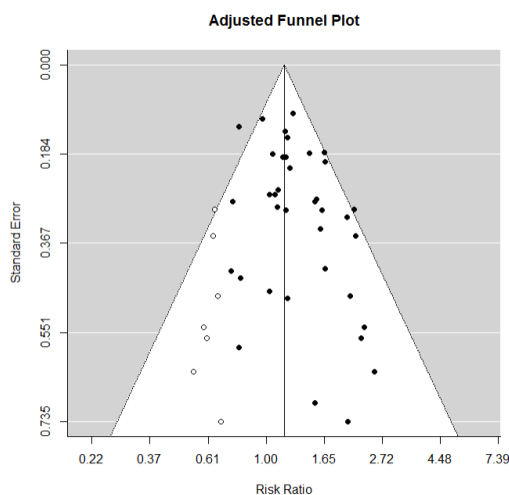


그림 11. trim-and-fill로 조정된 funnel plot

다지 큰 영향을 주지는 않는 것으로 결론 내릴 수 있다.

출간오류를 조정하는 방법으로 비교적 단순하고 비모수적 방법인 trim-and-fill 방법 외에 Copas selection 모형이 있다(Copas & Malley, 2008; Copas & Shi, 2001). 이 Copas 모형은 효과크기와 어떤 특정한 연구(표준오차가 가장 큰 연구)를 출간할 확률의 관계를 다룬 모형으로 이 특정한 연구를 출간할 확률에 따라 전체 평균 효과가 어떻게 변화하는지를 보여 준다(Schwarzer et al., 2015a).

그림 12를 살펴보면 표준오차가 가장 큰 연구(즉, 표본크기가 가장 작은 연구)를 출간할 확률이 줄어들게 되면(decreasing probability) 즉 표준오차가 가장 큰 연구를 좀 더 선별적으로 포함시키게 되면(increasing selection) 전체 효과크기는 작아지게 됨을 알 수 있다. 그리고 표준오차가 가장 큰 연구를 좀 더 엄격하게 포함시키게 됨에 따라 더 이상 설명할 수 없는 남아있는 선별적 오류(residual selection bias, rsb)가 없다는 것에 대한 가설 즉 남아있는 선별적 오류가 없다는 귀무가설을 기각할 수 있는 유의확률인 pval.rsb가 0.10보다 큰 경우(여기서는 다소 덜 엄격한 $p = 0.10$ 을 기준으로 하며, 본 분석결과 pval.rsb = 0.114로 나타남) 조정된 효과크기 Copas model(adj)이 제시된다(Schwarzer et al., 2015a). 따라서 본 분석에서 제시된 Copas 모형에 의해 조정된 효과크기는 RR = 1.20으로 여전히 통계적으로 유의하며(95% CI: [1.09; 1.32]) 앞서 분석한 trim-and-fill 방법으로 조정된 효과크기 1.19와 매우 유사함을 알 수 있다.

이상의 결과를 종합하면 표본의 크기가 작

```

Summary of Copas selection model analysis:

      publprob  RR      95%-CI pval.treat pval.rsb N.unpubl
      1.00 1.24 [1.13; 1.37] < 0.0001 0.0369 0
      0.93 1.22 [1.11; 1.35] < 0.0001 0.0632 1
      0.86 1.20 [1.09; 1.32] 0.0003 0.1142 3
      0.81 1.17 [1.07; 1.29] 0.0009 0.1667 5
      0.69 1.15 [1.02; 1.29] 0.0175 0.245 11
      0.59 1.13 [1.00; 1.27] 0.0553 0.358 17
      0.48 1.10 [0.97; 1.26] 0.1437 0.4973 27

      Copas model (adj) 1.20 [1.09; 1.32] 0.0003 0.1142 3
      Random effects model 1.24 [1.13; 1.36] < 0.0001

Significance level for test of residual selection bias: 0.1

Legend:
publprob - Probability of publishing study with largest standard error
pval.treat - P-value for hypothesis of overall treatment effect
pval.rsb - P-value for hypothesis that no selection remains unexplained
N.unpubl - Approximate number of unpublished studies suggested by model
> |

```

그림 12. Copas selection 모형의 분석 결과

은 연구들의 효과 크기가 상대적으로 크다는 근거 즉 출간오류의 근거는 있지만 본 연구 결과의 타당성을 의심할만한 근거는 아니라고 하겠다. 따라서 본 연구결과는 통계적으로 그 결과를 인정할 수 있는 타당성이 있으며 (robust) 간접흡연으로 인해 배우자의 폐암 발생은 19%~24% 증가되는 것으로 확인할 수 있다.

III. 결 론

본 연구에서는 메타분석에서 전체 연구결과 의 타당성을 위협하는 요인으로 출간오류에 대한 의미와 이에 대한 분석 과정을 구체적인 사례를 통해 제시하였다. 이를 위해 우선적으로 메타분석의 결과 및 데이터에 대한 검토를 거쳐, 흔히 활용하는 funnel plot을 이용하여 효

과크기의 비대칭을 검증하였다. 여기에는 시각적 분석과 통계적 분석방법을 이용하였으며, 그 결과 small-study effects 즉 출간오류의 존재를 인정하지 않을 수 없었다. 따라서 메타분석에서 일반적으로 사용하는 trim-and-fill 방법을 통해 기존의 연구결과에 대한 조정을 시도하였으며, 이어서 Copas selection 모형을 활용하여 조정된 결과를 산출하였다. 그 결과 전체 연구결과에 심각한 영향을 줄 정도의 오류가 아님을 확인할 수 있었다.

한편, 출간오류에 대한 조정 방법으로 활용한 trim-and-fill 방법은 메타분석에 포함된 각 연구가 서로 이질적인(heterogeneous) 경우에 진짜 누락된 연구가 아닌 다른 연구들로 채워 넣을 수 있다는 한계가 있다. 즉 funnel plot을 이용하여 출간오류를 조정하는 경우 대부분 그렇지만 개별 연구 차원의 특성(study-related factors)이 funnel plot의 모양을 왜곡시킬 수 있

다는 점이다. 따라서 trim-and-fill 방법의 주된 목적은 전체 효과에 대한 누락된 연구의 영향을 분석, 확인하는 민감성 분석(sensitivity analysis)을 위한 도구로 활용하는 것이지 누락된 연구의 정확한 값을 발견하는데 목적이 있는 것이 아니라는 점을 염두에 둘 필요가 있다(Duval, 2005). 그리고 출간오류에 대한 조정으로 trim-and-fill 방법보다는 Copas selection 모형이 더 적절하다는 경험적 검증 결과가 제시되기도 하였다(Schwarzer, Carpenter, & Rücker, 2010).

출간오류 분석과 관련하여 추가적으로 유념해야 할 사항은 funnel plot의 비대칭을 검증할 경우 최소 10개 이상의 연구가 필요하다는 점이다. 그리고 funnel plot의 대칭성(symmetry)을 기각할 수 없는 경우 즉 비대칭이 유의하지 않다고 검증되었을 경우에도 출간오류가 없다고 단정해서는 안 된다는 사실이다. 아울러 연구 간 이질성이 증가하게 되면 출간오류에 대한 검증력은 약화된다는 점 또한 간과되어서는 안 될 것이다(Sterne et al., 2011).

일반적으로 메타분석 연구에서는 항상 출간오류에 대한 분석을 실시하고 그 결과를 보고하는 것이 필요하다고 하겠다. 이는 메타분석의 결과가 타당성이 있는 결과인지 아니면 의심스러운 결과인지 연구자들이 판단할 수 있는 중요한 근거를 제공하기 때문이다. 그리고 메타분석에 대한 결과를 보고함에 있어서 일반적인 가이드라인으로 학계에서 널리 인정받고 있는 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis(PRISMA)에서도 출간오류에 대한 분석 항목을 포함하고 있으며(Moher, Liberati, Tetzlaff, & Altman, 2009), 메

타분석과 체계적 리뷰에 대한 평가 기준인 AMSTAR에서도 출간오류 분석에 대한 기준을 명시하고 있다(Shea et al., 2009). 따라서 출간오류 분석은 개별 메타분석 연구의 진실성(integrity) 검증뿐만 아니라 메타분석이라는 연구방법 자체의 타당성(validity)을 위한 기준이 된다고 할 수 있다.

참고문헌

- 김달호, 장은진, 황진섭 (2014). R과 WinBUGS를 이용한 메타분석. 서울: 자유아카데미.
- 김소연, 김선미, 김보영, 양은주 (2015). 대처방식과 외상 후 심리적 부적응의 관계에 대한 메타분석 연구. *인간발달연구*, 22(1), 195-223.
- 황성동 (2015). R을 이용한 메타분석. 서울: 학지사.
- Becker, B. J. (2005). Failsafe N or file-drawer number. In H. Rothstein, A. Sutton, & M. Borenstein (eds), *Publication bias in meta-analysis: Prevention, assessment and adjustments* (pp. 111-125). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Begg, C. B., & Berlin, J. A. (1988). Publication bias: A problem in interpreting medical data. *Journal of the Royal Statistical Society*, 151(3), 419-463. <http://www.jstor.org/stable/2982993>.
- Begg, C. B., & Mazumdar, M. (1994). Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*, 50, 1088-1101.

- Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P., & Rothstein, H. R. (2009). *Introduction to meta-analysis*. Chichester, UK: Wiley.
- Copas, J., & Malley, P. (2008). A robust p-value for treatment effect in meta-analysis with publication bias. *Statistics in Medicine*, 27(21), 4267-4278.
- Copas, J., & Shi, J. (2001). A sensitivity analysis for publication bias in systematic reviews. *Statistical Methods in Medical Research*, 10, 251-265.
- Duval, S. (2005). The trim and fill method. In H. Rothstein, A. Sutton, & M. Borenstein (eds), *Publication bias in meta-analysis: Prevention, assessment and adjustments* (pp. 127-144). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Duval, S., & Tweedie, R. (2000). A nonparametric 'trim and fill' method of accounting for publication bias in meta-analysis. *Journal of the American Statistical Association*, 95, 89-98.
- Egger, M., Smith, G. W., & Altman, D. G. (2003). *Systematic reviews in health care: Meta-analysis in context* (2nd ed.). London, UK: BMJ Books.
- Egger, M., Smith, G., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal*, 315, 629-634.
- Hackshaw, A., Law, M., & Wald, N. (1997). The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *British Medical Journal*, 315, 980-988.
- Higgins, J., & Green, S. (eds.) (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0, *The Cochrane Collaboration*. Retrieved December 23, 2015, from <http://handbook.cochrane.org>.
- Littell, J. (2013). The science and practice of research synthesis. *Journal of the Society for Social Work and Research*, 4(4), 292-299. doi:10.5243/jsswr.2013.19.
- Littell, J., Corcoran, J., & Pillai, V. (2008). *Systematic reviews and meta-analysis*. New York: Oxford University Press.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement, *Journal of Clinical Epidemiology*, 62, e1-e34.
- Mueller, K., Meerpohl, J., Briel, M., Antes, G., Elm, E., Lang, B., . . . Bassler, D. (2013). Detecting, quantifying and adjusting for publication bias in meta-analyses: Protocol of a systematic review on methods. *Systematic Reviews*, 2(60). doi:10.1186/2046-4053-2-60.
- Orwin, R. (1983). A fail-safe N for effect size in meta-analysis. *Journal of Educational Statistics*, 8, 157-159.
- Palmer, T., & Sterne, J. (eds). (2016). *Meta-analysis in Stata: An updated collection from the Stata journal* (2nd Ed.). College Station, Texas: Stata Press.
- Peters, J., Sutton, A., Jones, D., Abrams, K., & Rushton, L. (2008). Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of

- asymmetry. *Journal of Clinical Epidemiology*, 61(10), 991-996.
- R Core Team (2015). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.r-project.org/>.
- Rosenberg, M. S. (2005). The file-drawer problem revisited: A general weighted method for calculating fail-safe numbers in meta-analysis. *Evolution*, 59(2), 464-468.
- Rosenthal, R. (1979). The "file drawer problem" and tolerance for null results. *Psychological Bulletin*, 86, 638-641.
- Rothstein, H. R., Sutton, A. J., & Borenstein, M. (eds). (2005). *Publication bias in meta-analysis: Prevention, assessment and adjustments*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Schwarzer, G. (2015). *Meta: General package for meta-analysis. R package version 4.3-2*. Retrieved February 23, 2015, from <http://CRAN.r-project.org/package=meta>.
- Schwarzer, G., Carpenter, J., & Rücker, G. (2010). Empirical evaluation suggests Copas selection model preferable to trim-and-fill method for selection bias in meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 63, 282-288.
- Schwarzer, G., Carpenter, J., & Rücker, G. (2015a). *Meta-analysis with R*. Switzerland, Springer International Publications.
- Schwarzer, G., Carpenter, J., & Rücker, G. (2015b). *Metasens: Advanced statistical methods to model and adjust for bias in meta-analysis. R package version 0.2-0*. Retrieved December 21, 2015, from <http://CRAN.r-project.org/package=metasens>.
- Shea, B., Hamel, C., Wells, G., Bouter, L., Kristjansson, E., Grimshaw, J., . . . Boers, M. (2009). AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62, 1013-1020.
- Sterne, J., Becker, J. B., & Egger, M. (2005). The funnel plot. In H. Rothstein, A. Sutton, & M. Borenstein (eds), *Publication bias in meta-analysis: Prevention, assessment and adjustments* (pp. 75-98). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Sterne, J., & Egger, M. (2005). Regression methods to detect publication and other bias in meta-analysis. In H. Rothstein, A. Sutton, & M. Borenstein (eds.), *Publication bias in meta-analysis: Prevention, assessment and adjustments* (pp. 99-110). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Sterne, J., Gavaghan, D., & Egger, M. (2000). Publication and related bias in meta-analysis: Power of statistical tests and prevalence in the literature. *Journal of Clinical Epidemiology*, 53, 1119-1129.
- Sterne, J., Sutton, A. J., Ioannidis, J., Terrin, N., Jones, D. R, Lau, J., . . . Higgins, J. (2011). Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomized controlled trials. *British Medical Journal*, 343, d4002. <http://bmj.com/cgi/content/full/bmj.d4002.doi>

- 10.1136/bmj.d4002.
- Viechtbauer, W. (2010). Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *Journal of Statistical Software*, 36(3), 1-48. <http://www.jstatsoft.org/v36/i03>.
- 1 차원고접수 : 2016. 01. 05.
수정원고접수 : 2016. 02. 11.
최종게재결정 : 2016. 03. 02.

Publication Bias in Meta-Analysis: Its Meaning and Analysis

Hwang, Sung-Dong

Division of Social Welfare, Kyungpook National University

As a new mode of research synthesis, meta-analysis has recently drawn much attention from researchers, having proved to produce less biased results than the traditional research synthesis method. However, scholars may be suspicious about the results of meta-analysis due to publication bias as it occurs when published studies represent a biased selection of the evidence. This study was designed to discuss the meaning of publication bias and conduct publication bias analysis using an example data set so as to provide researchers with a guideline for performing valid meta-analysis. The process of publication bias analysis begins with a careful examination of the effect sizes of individual studies and continues with testing funnel plot asymmetry. With both a graphical test and a statistical one, potential publication bias could not be ruled out. To deal with this bias, adjustments were made using the trim-and-fill method followed by the Copas selection model, and the original result was found to be valid and statistically robust even with the small bias detected. In the academic circle of meta-analysis, publication bias analysis is specified as one of the required items in some guidelines of reporting and evaluating the results of meta-analysis. Therefore, it is highly recommended to conduct publication bias analysis for the validity of meta-analysis as well as the integrity of individual meta-analytic studies.

Keywords: meta-analysis, publication bias, effect sizes, publication bias analysis, integrity

부 록

R 명령어 (meta)

```
# 패키지 및 데이터 불러오기 #
> library(meta)
> setwd("D:/R")
> smoking=read.csv("smoking.csv")
> smoking

# 효과크기 분석 및 forest plot 만들기 #
> meta5=metagen(yi, sqrt(vi), sm="RR",
  study, data=smoking)
> forest(meta5, comb.random=F,
  sortvar=seTE)
> print(summary(meta5), digits=2)

# Egger의 회귀분석 검증 #
> metabias(meta5)

# trim-and-fill 분석 #
> meta5a=trimfill(meta5, comb.fixed=TRUE)
> print(summary(meta5a), digits=2)
```

R 명령어 (metafor)

```
# 효과크기 및 funnel plot 만들기 #
> library(metafor)
> res=rma(yi, vi, measure="RR",
  method="FE",
  slab=paste(study), data=smoking)
> funnel(res, atranf=exp,
  xlab="Risk Ratio")
```

```
# contour-enhanced funnel plot 만들기 #
> funnel(res, level=c(90, 95, 99),
  shade=c("white", "gray", "darkgray"),
  refline=0, atranf=exp, at=log(c(.10, .25, .5,
  1, 2, 4, 10)), xlab="Risk Ratio")
```

안전성 계수(fail-safe N) 분석

```
> fsn(yi, vi, data=smoking)
> fsn(yi, vi, data=smoking, type="Orwin")
> fsn(yi, vi, data=smoking,
  type="Rosenberg")
```

trim-and-fill 분석 및 조정된 funnel plot

```
> rtf=trimfill(res)
> funnel(rtf, atranf=exp, xlab="Risk Ratio",
  main="Adjusted Funnel Plot")
```

R 명령어 (metasens)

```
# Copas selection model 분석 #
> library(metasens)
> cop1=copas(meta5)
> cop1
> print(summary(cop1), digits=2)
```

Stata 명령어

```
# Egger의 회귀분석 검증 #
. use "D:/R/smoking.dta", clear
. gen logrr=yi
. gen selogrr=sqrt(vi)
. metabias logrr selogrr, graph(egger)
```