# あいみっく

29(3) 2008

CONTENTS

Editorial
日本の医療と看護の革新を目指して ー私の提言 …… 日野原 重明 1

シリーズ がん
血管新生とがん
ーがんを兵糧攻めにする新しい治療法についてー …… 渋谷 正史 3

医学統計学シリーズ 第6回
多変量モデル …… 森實 敏夫 8

特別投稿
オバマと小浜 …… 河原 和夫 13

新連載 論文発表の倫理①
発表倫理との出会い …… 山崎 茂明 15

IMICだより …… 18

IMIC
International Medical Information Center
（財）国際医学情報センター

表紙写真

オープンカーで訪れた夏の終わりの高原、
エンジンを止めて、ふと見上げると、赤とんぼの群翔が。

**あいみっく** Vol.29-3

発行日　2008年8月31日

発行人　朝倉　均

編集人　「あいみっく」編集委員会　編集長　加藤　均、田子智香子、原　千延、林　拓也、松前 奏子

発行所　財団法人国際医学情報センター
〒160-0016　東京都新宿区信濃町35番地 信濃町煉瓦館
TEL 03-5361-7093 / FAX03-5361-7091　E-mail henshu@imic.or.jp
（大阪分室）
〒541-0046　大阪市中央区平野町2丁目2番13号　マルイト堺筋ビル 10階
TEL 06-6203-6646 / FAX 06-6203-6676

# 日本の医療と看護の革新を目指して―私の提言

聖路加国際病院　理事長･同名誉院長　日野原 重明

## 前書き

日本の医学と看護の近代化は前者は明治時代に東京帝国大学医学部におけるドイツ医学の輸入から、後者は慈恵会医科大学附属看護学校を通してロンドンのナイチンゲール看護学校の看護教育法が日本に導入されたことに始まる。

日米戦争の終戦以後はマッカーサー元帥の指揮したGHQを通して、米軍医のスミス准将や看護師のオルト大尉を通して日本の医療や公衆衛生、看護の指導が行なわれた。

厚生省はGHQの方針を受容しながら、医学教育や看護教育の刷新を目指したが、昭和23年には保健婦、助産婦、看護婦の業務規定が立案され、その法律が作られた。

〔看護婦の定義〕

第五条　この法律において、「看護婦」とは、厚生労働大臣の免許を受けて、傷病者若しくはじょく婦に対する療養上の世話又は診療の補助をなすことを業とする女子をいう。

一方、医学教育については、終戦までは6年の小学校、5年の中学校、3年の高等学校卒の者が4年の医学部または医科大学の課程を終えた者に医師免許証が与えられたが、戦後は6・3・3制で高校卒の者が6ヵ年の医学部課程を修めた後、1ヵ年のインターン制度下に無給で実地臨床研修を受けた後に、国家試験を合格したものが医師免許証を授与されたのであった。

しかしこの制度は、インターン生は無給で何ら生活が保障されず、また処方箋を書く資格も与えられなかったことと、昭和40年来の全国的学生運動の波によりインターン生はこれをボイコットし、この制度は学生パワーにより打ち破られ、昭和45年には医学部卒業直後に国家試験が行なわれ、合格者には医師免許証が与えられ、有給にて2ヵ年の研修を大学病院または国公私立の研修病院にて受けることになった。しかし学生運動のあおりを受けて研修制度下の研修医名は厚生省には名前を登録しないままとなった。法律は「2年間の研修を受ける者とす」という法文で、罰則のない法律となった。しかし平成16年にはこれは義務を伴う法律とされた。この原案は私が昭和45年に医師研修審議会に提供したのであった。私の最初の義務化の意図はやっと25年後に実施されたわけである。

## 私の主張する医学教育の刷新案

私は高校卒後6年制の現在の医学教育は、学生の一般教養の欠如と、臨床医学教育の非効率化のために、アメリカ合衆国やカナダでの一般の4年制大学卒業後の大学院課程としてのMedical School(卒後のDoctor of Medicine, M.D.,)のシステムの方が日本の6年制の医学教育に比して遥かに効率がよいので、現在の80校のうちのいずれかが、北アメリカ式の医学校にするか、新しく北アメリカ式の4年制の大学院大学をどの大学または病院かが発足させることを提唱してきた。そこで私が理事長をしている聖路加国際病院を中心に、ちょうどアメリカのメーヨークリニックやクリーブランドクリニックが4年制の大学を発足させたような発想で、医学校を日本にも作りたいと考えた。今その法律的な手続きを検討中である。これを教育特区として申請するか、新たに法律を作るかであるが、前者の方が時間的に早いと思われる。

北アメリカ式の医学校を受験する学生は既に社会人として成長し、一般教養を備え、社会人としての自覚があり、自己学習の意欲が強く、授業の出席をチェックする必要がないのである。

また、基礎医学の解剖学、生理学、病理学、栄養学、生化学などが臨床各科の学習とIntegrateされ、脳の解剖学や生理学は脳外科医、神経専門医、放射線専門医、病理学者との合同講義で同時に学習されるので、短期間に学習効果が上がり、基礎医学を終えてから臨床医学に移るのでなく、最初から多方面の科目を同時進行して学ぶことができるのである。

オーストラリアはすでに4年制の医学校の制度を作り、韓国は、2年先に一般の4年制大学の卒業者に4年間の医学専門課程の教育を重ねる計画を実行する政策をとっているとのことです。

## 看護教育の刷新案

前述のごとく、日本では昭和23年に制定された保助看法では、看護とは、医師の療養上の世話又は診療の補助をすることが業務とされている(前述)。

これは今の日本のように4年制の看護大学の数が144校もあり、大学院修士コースが84大学(86課程)、後期博士コースが37課程もあるのに、そのような高い教育を受けた看護師が医師の診断と治療方針をそのまま受けて、医師のいない施設で働いたり、訪問看護を行なうのに、患者の病歴を取り、診察し、ある程度の検査(心電計、エコー、眼底鏡)を行なって診断をし、それに応じて治療をし、その情報を医師に伝えて入院させたり、救命救急センターに送る能力を持たせる実力を修士レベルの教育を受けた看護師に期待することは可能であると思う。

北アメリカでは看護師はNurse Practitionerという資格の下に上述の診察、診断、治療を行なうことは、既に40年前から行われているのである。

そこで私は医師不足、特に麻酔医や小児科医や産科医不足の今日、日本の看護大学の修士課程に麻酔師(Anesthesist)、小児科プラクティショナー、産科プラクティショナーのコースを設け、手術室で麻酔専門医の下に麻酔を掛けられる看護麻酔師を、また産科専門医と協力して妊娠、分娩の診断や処置の行なえる看護職を、さらに小児科専門医と協力して働く小児科プラクティショナーを養成することが急務と思う。

尚、米国では外科手術の80%はNurse anesthesistにより行なわれているとのことである。

## 結　論

以上のごとくに、医学教育、看護教育の制度を革新すれば、日本の医療の現状は著しく改善されると思い、これを提言したいと思う。

# 血管新生とがん
## ―がんを兵糧攻めにする新しい治療法について―

渋谷 正史
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科

**まとめ**

我々脊椎動物は閉鎖血管系をもち、身体のほとんど全ての組織に酸素や栄養を供給している。近年、がんや糖尿病性網膜症、関節リウマチなどの主要疾患において、病的血管新生が疾患の進行に非常に重要であることが明らかとなった。これらを背景に、がんに対する兵糧攻めが可能ではないかとの考えが生まれた。さらに、このような病的血管新生を引き起こす因子群として血管内皮増殖因子VEGF（vascular endothelial growth factor）やアンジオポエチン、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)などが見出された。なかでもVEGFはがんの進展において中心的な役割を果たし、血管新生を介してがんの増殖や転移を促進させるのみならず、血管透過性を亢進して腹水がんを発症させる。VEGFファミリーのVEGF-C/Dはリンパ管新生とがんのリンパ節転移に深く関与する。最近、VEGF受容体VEGFR-1は、新しい機構でがんの転移を促進することも明らかにされた。これらをもとに腫瘍血管を抑制する臨床試験が進められ、2003年には抗VEGF抗体が大腸がん患者の生存期間を著しく延長させることが明らかにされた。その後、抗VEGF抗体のみならず、VEGF受容体などのチロシンキナーゼに対する阻害剤も開発され、対象のがん種としては、主要な固形がんの6種に及んでいる。がんを兵糧攻めにする血管新生阻害療法は定着しつつある。

### 1．正常組織における血管とリンパ管

我々脊椎動物は、生存に極めて重要な組織の１つとして閉鎖血管系をもっている。閉鎖血管系は心臓・肺などと繋がり、栄養と酸素を全身の組織に供給すると共に組織からの老廃物や炭酸ガスを回収している。また、組織液の回収と免疫系のシステムとして、血管系に類似したリンパ管系も身体に存在する。血管の構造には、興味深い特徴がある。全ての血管において内皮細胞が一層のチューブ構造を形成し、その周囲に平滑筋細胞（周皮細胞を含む）が支持細胞として付着している。また平滑筋細胞には、自律神経支配も行われている。

発生学的には、マウスでは胎生7.5-8.5日(E7.5-8.5)にVEGFR-1(Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1) 受容体陽性のヘマンジオブラスト（血液・血球芽細胞）が発生し、卵黄嚢において内皮細胞に分化しながら血島を形成する。血島は原始血管網を形成しつつ血液幹細胞を発生させ、原始血球を形成する[1]。胎仔においてもヘマンジオブラストが発生し、頭部などに発現するVEGF-Aに向かって遊走しながら内皮細胞に分化して血管網を形成する。卵黄嚢の原始血管網は、リモデリングと呼ばれる過程により樹枝状の構造となり、平滑筋細胞、周皮細胞が接着して高度な3次構造を形成する。また、E10.5付近において、静脈系からリンパ管内皮細胞が分化し、次第に独立したリンパ管網を形成する。

### 2．がん組織における血管とリンパ管の特徴

20世紀初頭において、既に、病理学者は悪性度の強いがん組織に多数の腫瘍血管が認められることを報告し、がんと血管の間の密接な関係を示唆していた。1970 年代、米国Folkman博士は直径数mm以上の固形がんの多くは血管に依存して増殖していることを明らかにし、「血管を標的にした新しいがん治療法」を提唱した[2]（図1、2）。この考えは初期には研究者に受け入れられなかったが、その後多くの研究により支持され、今日に至っている。

がん組織内に形成される腫瘍血管は安定した正常血管とは異なり、がんが常に増殖しつつある点を反映し、形成された血管の成熟・維持のみならず、新たな血管形成が同時に進行する動的な状態にあると考えられる。その血管系は全体として不整で、血流も乱れており正常血流とは異なる。血管周囲には周皮細胞も少なく、神経系による収縮・弛緩もあまり行われていない。こ

のことは腫瘍血管のもつ高い透過性や不安定性の基礎となっている。

腫瘍血管に特異的なマーカーについてはまだ世界的に広く認められる物質はなく、後に述べるVEGF受容体VEGFR-1，VEGFR-2の発現上昇が指標と考えられている。重要な点として、腫瘍血管を構成する血管内皮細胞は“がん化（トランスフォーム）”した細胞ではなく、正常細胞に属することが挙げられる。このことは有効な血管阻害剤が開発されれば、がん細胞のような抵抗性の獲得はあまり生じない、と考える根拠となっている。一方、最近では、がん組織においては血管内皮細胞もある程度の染色体異常を示すとの報告もある。がんの増殖や腫瘍血管の新生・維持において、その意義が注目される。また近年、骨髄由来の血管内皮前駆細胞が報告されたが、胎生期を除き、成熟した個体ではわずかであることが示唆されている。

血行性転移と並んでがんの悪性度を決定するものは、リンパ節転移である。リンパ管形成の分子機構はごく最近まで不明であったが、VEGF-C，-Dとその受容体(VEGFR-3) が中心的な制御系であることが明らかにされた。人為的にVEGF-Cを強発現させたがん細胞はリンパ管を新生し、リンパ行性転移を増大させる。但し、リンパ管新生にはアンジオポエチンやHGFなどの関与も報告されており、VEGF-C，D系のみでリンパ行性転移の全体を説明できるか、まだ不明である。

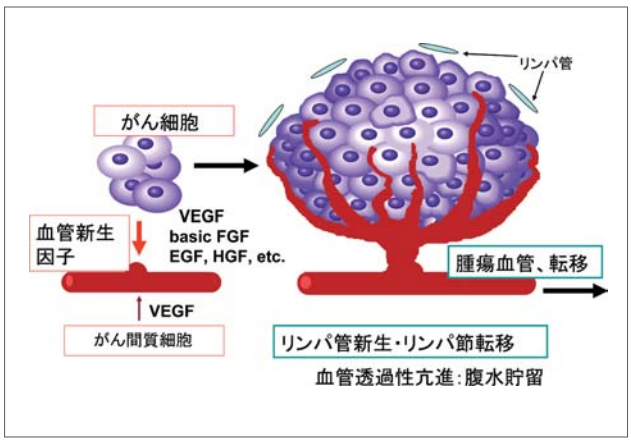



図1　がんの増殖と腫瘍血管
がんはVEGFを中心とするさまざまな血管新生因子を分泌する。VEGFなどにより新生された腫瘍血管は、がんの増殖に寄与するのみでなく、血行性転移も引き起こす。がんの周囲にはリンパ管も形成され、リンパ節転移に関与する。

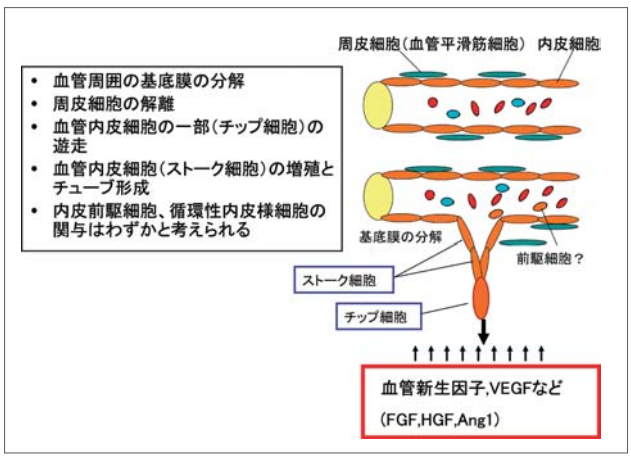



図2　血管新生の機構
既存の血管にVEGFが作用すると、一部の血管内皮細胞がチップ細胞と呼ばれる状態となり、VEGFへ向かって遊走する。それ以外の内皮細胞はストーク細胞（チューブの幹の細胞）として細胞分裂しながら血管を伸長させる。

## 3．VEGFとその受容体

### 1) VEGFの機能と発現調節

VEGF（以下VEGF-A）は、主に血管内皮細胞に対する増殖因子、および血管透過性亢進因子の2つの性質をもつ分子量約3万のタンパク質で、1989年にその遺伝子が単離された。構造的にはPDGF（血小板由来増殖因子）と類似性が高く、2量体構造をもち、両者は遺伝子スーパーファミリーを構成する[3]（図3）。関連因子としては、PlGF、VEGF-B、C、D、E (Orfウイルス由来)、ハプ毒腺に特異的に発現するsvVEGFなどがある。

VEGF-Aはさまざまな種類の正常細胞、多くのがん細胞や炎症細胞などによって発現される。VEGF-Aを上昇させる機構のなかでがんに関係が深いものは、がん遺伝子活性化に伴うRas系シグナルの増大、および、がんの増殖に伴う低酸素刺激であると考えられる。

### 2) VEGF受容体（Fltチロシンキナーゼ群）の構造とシグナル伝達

VEGF-Aは、受容体としてVEGFR-1(Flt-1)とVEGFR-2(KDR/Flk-1)を利用する。我々が最初に報告したように、VEGFRは典型的なチロシンキナーゼ型受容体であり、細胞外に7個の免疫グロブリンドメインを、細胞内にはチロシンキナーゼドメインと、カルボキシル領域をもつ[4]。また、キナーゼドメインの中央には約70アミノ酸の挿入配列があり、PDGF受容体と近縁の構造を示す。しかし、VEGF受容体の挿入配列にはPI3キナーゼの活性化モチーフは存在せず、シグナル伝達はPDGFRとはかなり異なることが示唆される。

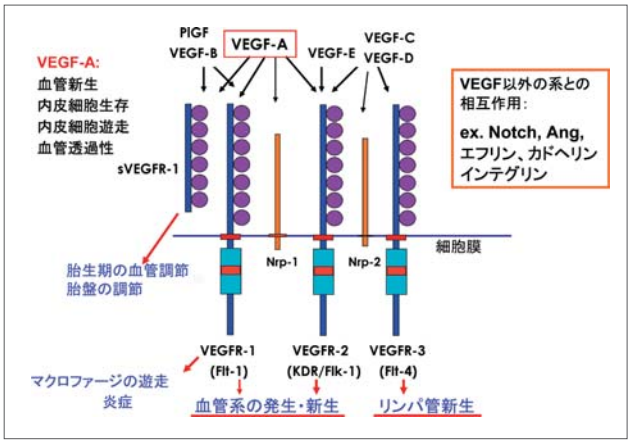



図3　VEGFとそのチロシンキナーゼ型受容体
VEGFシステムでは6種類のリガンドと3種類の受容体が使われる。主要なリガンドであるVEGF-AはVEGFR-1とVEGFR-2に結合する。血管新生の主なポジティブシグナルはVEGFR-2より発信されるが、VEGFR-1も重要な促進作用をもつ。VEGF系のシグナル伝達の特徴は、Ras系をあまり活性化せず、PLC γ-C-キナーゼ-Raf-MEK-MAPキナーゼ-DNA合成、の系を利用する点である。この特徴は、閉鎖血管系の維持に重要と考えられる。

VEGF受容体からのシグナル伝達には興味深い特徴がある。VEGF-Aとの結合では、VEGFR-1の方がVEGFR-2よりも10倍以上強い。一方、チロシンキナーゼ活性や自己リン酸化については、VEGFR-1はVEGFR-2に比べて10分の1程度である。このことは、主要なシグナル伝達を担うのはVEGFR-2であり、VEGFR-1は調節的役割を果たすことが強く示唆される。事実、*VEGFR-2*遺伝子欠損マウスは血管系が全く形成されずに胎生8.5日ごろで致死となる。一方、*VEGFR-1*遺伝子欠損マウスも胎生8.5日ごろに死亡するが、興味深いことに死因は血管系の過増殖による。このことは、2つの受容体がバランスを取って胎生期の血管発生・新生を制御するとの考えを強く支持している。

VEGFR-2からのシグナル伝達系に関しては、我々の解析などから、通常の受容体型チロシンキナーゼとは異なりRasの活性化をほとんど伴わず、ホスフォリパーゼCγとCキナーゼ系の活性化、それに続くc-Raf-MEK-MAPキナーゼ系の活性化が内皮細胞のDNA合成に必須の役割を果す特徴をもつことが明らかとなった[4]。

### 3) VEGFR-1の特異的な発現と役割

VEGFR-1は血管内皮細胞のみならず、単球・マクロファージ系でもmRNAが認められ、遊走などに関与する[4]。我々は、ヒトVEGFR-1に対する特異的抗体を用いて、成人ヒト末梢血単球や、臍帯静脈血の造血幹細胞から分化したマクロファージの細胞表面にVEGFR-1タンパクが発現し、細胞遊走などに直接関わることを示した。また、関節リウマチなどの炎症性疾患においてもVEGFR-1がマクロファージ系を介して疾患の増悪に働くことを見出している。

## 4. がんの進展におけるVEGF系の関与

### 1) 固形がんの増殖

多くのがんにおいては、増殖は腫瘍血管新生による酸素と栄養の補給に強く依存しており、がん細胞などの産生するVEGF-Aと、内皮に発現するVEGFRが血管新生に中心的役割を果す。VEGFRファミリーのなかではVEGFR-2（KDR)が直接血管新生に関与するが、VEGFR-1もマクロファージの動員などを介して腫瘍血管新生に積極的に関与する。また、最近VEGFR-3も、ある程度血管新生を促進させることが報告された。FGFやEGF, HGFなども、それらを発現するがんの場合には血管新生を促進させると考えられる。しかし、がん全般に普遍的か否かは、不明である。

### 2) がんの血行性転移

腫瘍血管の増加は一般的に血行性転移の頻度を高めると考えられる。腫瘍やストローマ細胞、がん組織内で活性化された線維芽細胞(CAF)などの放出するVEGFにより血管が新生されれば、新生血管のもつ高い透過性などを利用し、がん細胞は容易に血管内皮細胞間を通過し血中へ侵入する。また、がんの分泌するタンパク質分解酵素やサイトカインもその過程を促進し、さらに遠隔臓器の血管内皮にがん細胞が付着し、組織に侵入する過程をも促進すると考えられる。

### 3) VEGFR-1に依存した新しいがん転移の機構---「転移前のMMP9誘導」

最近、我々は新しい機構により、VEGFR-1が肺転移の促進に重要な働きをもつことを見出した。まず、VEGFR-1のチロシンキナーゼドメインのみを欠失させたマウスを作成したところ、胎生期の血管形成はほぼ正常に行われ、個体が生まれることが明らかとなった。この結果、VEGFR-1のシグナルのみを欠損したマウスが得られたので、がんの増殖や転移を野生型マウスと比較した。

Lewis肺癌の皮下移植により野生型マウスでは高率に肺転移が見られるのに対し、VEGFR-1のシグナルが入らないVEGFR-1 TK（チロシンキナーゼ）(-/-)マウスでは、肺転移が約3分の1に低下した（図4)。皮下の腫瘍増殖自身は、両者のマウスでほとんど差がなかった。重要な点として、転移の発症する以前から野生型マウスでは肺に単球・マクロファージ系細胞が浸潤しMMPのひとつ(MMP9)を誘導すること、一方、VEGFR-1 TK(-/-)マウスでは、この反応が数分の1のみであることが明かとなった[4]。野生型マウスでは、誘導されたMMP9は肺の間質を部分的に消化し、のちに転移してくるがん細胞の生着と増殖を促進するものと考えられる。最近、Lydenらも“Premetastatic niche（転移前ニッシェ形成）”としてがん転移前の組織における転移しやすい“場”の形成を報告している。

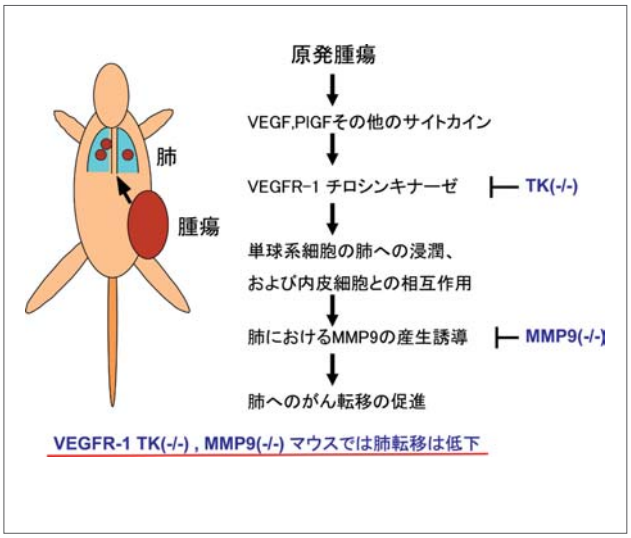



図4　VEGFR-1のシグナルに依存したがん転移の機構
野生型マウスでは原発腫瘍が増殖すると、転移前にVEGFR-1キナーゼに依存して肺に単球・マクロファージ系細胞の遊走と集積が生じる。これらの細胞は、肺の血管内皮細胞などと相互作用して、MMP9を誘導する。誘導されたMMP9は肺組織の間質を部分消化し、癌細胞の生着と増殖（肺転移）を促進させると考えられる。

4) がんのリンパ行性転移

最近、VEGF-Cの発現誘導実験により、さまざまな実験系でリンパ行性・リンパ節転移の上昇が報告された[5]。また、VEGF-DもVEGF-Cとほぼ同様のリンパ管新生活性をもつことから、これらの増殖因子とその受容体VEGFR-3は、リンパ節転移を抑制するための重要な標的と考えられ、阻害剤が開発されつつある。

5) 腹水がん

VEGF-Aは以前から腹水がん発症との関係が示唆されていたが、我々の行った10数種以上のマウス腹水がん解析により、がん腫・肉腫由来の腹水がん細胞株では大量のVEGF-Aが産生・蓄積されていることが明らかとなった。がん性胸水についても、徳島大・曽根らによりVEGF-Aの関与が報告されている。腹水がんに対してVEGF-A中和抗体による治療実験を行うと、腹水の量、がん細胞数、出血量が著しく低下する。従って、VEGF-Aは腹水がんの治療にも重要な標的である。

## 5. VEGFとVEGF受容体を標的とした治療

以上のように、VEGFファミリーとその受容体系は多くの病的血管新生過程で中心的な役割を担っており、それを抑制する種々の薬剤が開発されている（図5）。

1) 抗VEGF-A中和抗体

VEGFシグナル系の最も単純な制御法はVEGF-Aの不活性化で、その方法の1つは抗VEGF-A中和抗体である。1993年に米国ジェネンテック社はモノクローナル抗ヒトVEGF-A抗体を作成し、マウス個体レベルで固形がんの増殖を著しく低下させることを報告した。2003年、この抗ヒトVEGF-A中和抗体（アバスチン）は大腸がん患者を対象に第Ⅲ相臨床試験が行われ、著しい延命効果を示した[3]。これを背景に米国FDAは2004年2月、アバスチンを新しいタイプの抗がん剤として承認した。さらに最近、肺腺がん、乳がんにも承認されている。

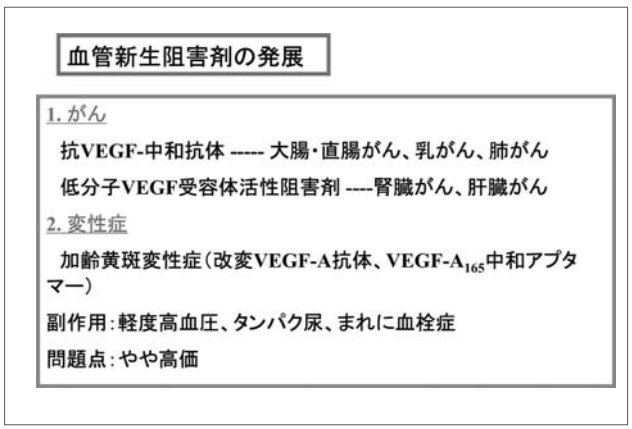



図5　VEGFとその受容体を標的とした治療
2008年7月現在、主な6種の固形がんに対して、VEGF-VEGFRを標的とした血管新生阻害薬が臨床に適応となっている。加齢黄斑変性症もVEGF抗体などにより著明な症状の改善が認められる。しかし若干の副作用はあり、改善を要する。また、VEGF以外の標的として、Dll4-Notchの系が注目されている。

2) 可溶型VEGF受容体などのVEGF中和タンパクやRNA製剤

VEGFR-1はVEGF-Aに対する親和性が非常に強いため、VEGF結合ドメインのみをペプチドとして利用すれば、VEGF-A不活性化物質として用いることができる。この点からVEGFR-1とVEGFR-2キメラのVEGF-TrapがRegeneron社により作成され、臨床試験の段階にある。VEGF-C, Dの受容体VEGFR-3の可溶型分子も、リンパ節転移阻害剤として開発中である。最近、VEGF-Aの主要なサブタイプと結合して不活性化させるアプタマーが開発され、加齢黄斑変性症の治療にもちいられている。その後、VEGF中和抗体も同疾患に適用となっている。

3) 抗VEGF受容体中和抗体

抗VEGFR-2中和抗体は米国ImClone社で、抗VEGFR-1中和抗体は我が国などで、それぞれ開発されつつある。内皮細胞の増殖シグナルの主な部分はVEGFR-2から発信されるが、VEGFR-1も腫瘍血管新生には積極的に関与することから、両者ともに腫瘍血管を抑制する重要な標的である。抗VEGFR-3中和抗体も、ある程度腫瘍血管を抑えることが報告されている。

4) VEGF受容体のチロシンキナーゼ阻害剤

VEGFR-2やVEGFR-1キナーゼに対する特異性の高い低分子化合物阻害剤が見出されれば、血管新生阻害剤として有用であることが期待される。また、PDGFRを含め広く阻害する薬剤がより効果的との報告もある。これらを踏まえ多くの化合部が開発されており、最近、ファイザー社のスニチニブ (VEGFR, PDGFR, Kit, Flt3などのマルチ阻害剤)は腎臓がんに、バイエル社のソラフェニブ (Raf, VEGFRなどの阻害剤) は腎臓がんと肝臓がんに対する治療薬として承認された。これまで腎臓がんにはあまり良い抗がん剤がなかったことから、その効果が期待されている。

## 6. VEGF以外の系と腫瘍血管との関連

2006-2007年、Delta-Notch系のひとつDll4(Delta-like 4)を抑制すると、がんの増殖が抑制されることが報告された。Dll4抑制により、血管内皮細胞の突起はむしろ増加するが、血管の機能は抑えられることから、次世代の血管新生阻害剤として期待されている。PDGF系は平滑筋細胞の遊走や安定化を介して腫瘍血管の形成に積極的に関与していると考えられ、がん治療の標的となる可能性がある。アンジオポエチン-Tie2系は、内皮と平滑筋細胞の相互作用を介して腫瘍血管の促進に働く可能性があるが、リガンドとして性質の相反するAng1とAng2がある。がんの増殖に単に促進的に働くか否か、更に検討が必要であろう。

## 7. おわりに

以上述べたように、がん治療の新しい領域として、VEGF-VEGFRを標的とした血管新生阻害療法が定着しつつある。これは分子標的療法のひとつと考えられるが、重要な点は主要な固形がんのほとんどで効果が認められることであり、また、がん遺伝子の活性化タイプに制限されていないことである。これらを考慮すると、がん治療上、非常に画期的な時代となったと言ってよい。ただ、今後多くの改良が望まれる。すなわち、血管新生阻害療法が次第に効き難くなる患者がいるのはなぜか、膵臓がんなどは血管新生阻害療法に反応しないとの臨床結果が報告されているが、なぜなのか。また、我が国においても、大腸がん、肝臓がん、などに対して治療薬として承認されたが、日本人に対してはどの投与量が最良なのか、また、副作用をどう克服するか、などの多くの問題もある。基礎研究と臨床研究の一層の進展を期待したい。

### 文献・資料


1) Risau W. Mechanism of angiogenesis. Nature 386: 671-674, 1997.
2) Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. Cell 86: 353-364, 1996.
3) Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. Endocr Rev 25: 581-611, 2004.
4) Shibuya M, Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. Exp Cell Res 312: 549-560, 2006.
5) Alitalo K, Carmeliet P. Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in health and disease. Cancer Cell 1: 219, 2002.


## 渋谷 正史先生

*Profile*

しぶや　まさぶみ先生

昭和45年3月　東大医学部医学科卒
昭和45年-48年　東大病院第三内科などで臨床研修
昭和48年-51年　東大医科研、化学研究部（上代淑人教授）
　大腸菌の遺伝子発現調節機構を研究
昭和54年9月　米国ロックフェラー大学、花房秀三郎教授のもとへ
　留学、RNA腫瘍ウイルス、がん遺伝子を研究
昭和57年9月　帰国、東大医科研、細胞遺伝学研究部・助教授
平成2年12月　同　教授（平成12年より腫瘍抑制分野教授）
平成19年3月　定年退職
4月　東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科
　分子腫瘍医学（非常勤講師、平成20.4.より客員教授）

医師免許証　（昭和45年6月）；医学博士　（昭和52年6月）
東京大学名誉教授（平成19年6月）、名古屋大学客員教授（平成19年12月）

受賞等　Fogarty Society—NIH 国際研究員　（1979-1981）
三菱財団研究奨励賞　（1996）
日本癌学会学術賞 吉田富三賞 (2005)
大阪バイオコンペJAPAN・バイオ先端知賞 (2006)
高松宮妃癌研究基金学術賞(2008)

学会活動：日本癌学会評議員、日本血管生物医学会会長（2004）など。

これまでの主な仕事:
1. 藤浪肉腫ウイルスのがん遺伝子fpsを初めて単離した。
2. ヒト脳腫瘍におけるEGF受容体の質的異常を初めて明らかにした。
3. 内皮細胞特異的な受容体キナーゼFlt-1（VEGF受容体-1)を最初に単離し、その受容体ファミリーの血管新生・維持、がん進展における重要性を示した。

趣 味
読書（歴史小説）
音楽鑑賞
スキー

シリーズ　第6回

# 多変量モデル

森實　敏夫
*Morizane　Toshio*
神奈川歯科大学 内科

## 多変量モデルとは

疾患の発症など、医学的な事象が起きる/起きないは、単一の因子で決定されることはむしろまれで、複数の因子が関与して起きることが普通である。例えば、心血管系疾患の発症のリスクファクターとして、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙、家族歴などが知られているが、個々の患者では、これらの因子の組み合わせは、さまざまで、高血圧ではあるが、そのほかの因子は該当しない場合、糖尿病と高血圧があって喫煙もする場合など、千差万別である。そこで、これら複数の因子の総合的な効果、あるいは影響、を知ることが必要になるが、その方法として多変量モデルが用いられる。

ある医学的な事象が起きるというアウトカムと、それらを引き起こす複数の因子の関係を解析する必要がある。それぞれの因子は説明変数あるいは従属変数と呼ばれ、ある値をとる数値で示されたり、（これは連続変数と呼ばれる）、いくつかの状態の中のどれかであることを示す記号で示されたり、（これは名義変数と呼ばれる）、上下関係のあるいくつかの段階の中のどれかであることを示す記号で示されたり、（これは順序変数と呼ばれる）、する。これらの説明変数のアウトカムに対する効果を、総合的に示すにはどのようにしたらいいであろうか。そこで、多変量モデルが作られる。

それぞれの説明変数にそれぞれの係数を掛け算して、それを合計すると、それぞれの説明変数のアウトカムに対する効果を全体として、一つの値、すなわち、合計値で、示すことが可能となる。個々の説明変数に着目すると、係数を大きくすると合計値に大きく影響し、係数を小さくすると合計値に対する影響は小さくすることができることがわかる。ただし、その説明変数が、もともと大きな数値をとるような測定スケールの場合と、小さな値をとるような測定スケールの場合があるので、それに応じて、係数の大きさは決まることに注意する必要があるが、係数によって、アウトカムに対する個々の説明変数の効果を示すことが可能になる。

これを式であらわすと、次のような多項式となる：

$$y = a + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \cdots + b_nx_n$$

この式では、n個の説明変数の値によって、従属変数yの値が一意に決定されることを表している。この式をもう少し眺めて考えてみよう。この式が表わしているもう一つの点は、各説明変数と従属変数の関係は、直線的であるということである。たとえば、$x_1$の値が、2倍、3倍、4倍と増えていくと、yの値は、係数$b_1$の分だけ加算される。これをもし、$x_1$を横軸に、yを縦軸にプロットしたグラフで表せば、直線となる。また、その場合、$x_1$以外の説明変数は同じ値であることを前提としている。同じ値と言っても、一つの値ということではなく、$x_1$以外の説明変数にそれぞれの係数を掛け算した値の合計がどのような値であっても、$x_1$の値を変動させた際のyの値の変動は同じになるということである。

ここで、理解されることは、この多変量モデルでは、それぞれの説明変数のアウトカムに対する効果は、乗算的であるとともに加算的であるということである。乗算的であるということは、説明変数と従属変数の関係は直線的であるということでもある。ただし、変数の値をログ変換して用いる場合もある。

また、個々の説明変数の従属変数に対する影響は他の説明変数に対して調整されており、有意な変数はそれぞれ独立した因子であるとされる。もし、2つの説明変数の間に非常に高い相関がある場合、たとえば、相関係数が0.8以上のような場合には、多重共線性Multicollinearityと呼ばれる現象のため、解析の際に計

算が収束しなくなる可能性が高くなる。その場合は、いずれかを除いて再度解析を行う必要がある。どの説明変数をモデルに含めるかは、P値に基づいて機械的に決めるのではなく、生物学的に説明可能かどうか考えながら決めるべきである。

## 3つの多変量モデル

### 重回帰分析

従属変数が、連続変数であれば、上記の式をそのまま用いて、複数の説明変数の値を代入して、従属変数yの値を求めることができる。このモデルを用いるのが、重回帰分析である。たとえば、eGFRの計算に関するLeveyらの論文では[1]、血清クレアチニン、性別、年齢、人種、血清BUNによって、GFRを算出するモデルが提示されている。

### 多重ロジスティック回帰分析

複数の説明変数によって、病態あるいは疾患を診断する[2]、あるいは、説明変数の測定後一定時間の時点におけるアウトカムの予知を行う場合には、多重ロジスティック回帰分析が用いられている。例えば、Leungら[3]は、重症急性呼吸窮迫症候群の診断を、年齢、病歴、診察所見、咳や腹痛などいくつかの特徴的な症状、末梢血白血球数などの臨床検査、胸部レントゲン撮影などから、感度0.9、特異度0.62で可能なことを示している。

多重ロジスティック回帰モデルでは、従属変数はある/なしの二分変数となるが、上記の多項式をあてはめるために、オッズの自然対数である、ロジットを従属変数として用いている。例えばアウトカムがAとすると、アウトカムが“ある”場合の確率はP(A) で表すことができ、“ない”場合の確率は、1 − P(A)となる。確率は0から1までの値しか取りえないが、オッズに変換すると、O(A) = P(A)/[1 − P(A)]となり、その自然対数を算出すると、−∞〜+∞の値をとりうるようになる。その結果、説明変数との関係に直線関係（直線回帰）をあてはめることが可能になる。

上記の多項式から得られるyの値から、Aが起きる確率P(A)を次式で算出することができる。なお、expはexponentialのことで、自然対数の底（2.73...）のべき乗を表すが、Microsoft　Excelの関数EXP()がこれに該当する。

$$P(A) = \frac{1}{1 + \exp(-y)}$$

したがって、多重ロジスティック回帰分析の結果得られた、係数($b_i$) と切片（a）の値を用いて、個々の症例にモデルを当てはめ、疾患や病態がある確率や、アウトカムの起きる確率を個別に求めることが可能になる。

Leungらの論文では、かれらの作成した多重ロジスティック回帰モデルの診断能を明らかにするために、ROC（Receiver operating characteristic、受信者動作特性）解析も行われており、曲線下面積（AUC、area under the curve）が0.85であることが、示されている。ROC解析によるAUCは1.0に近いほど、診断能が高い。ROC解析を行う場合、上記yの値あるいはP(A)の値を解析することになるが、ROC解析は変数の分布に影響されないので、いずれを用いても結果は同じになる。

### 比例ハザードモデル

3つ目の多変量モデルが比例ハザードモデルである。コックス回帰 Cox regression 、コックス比例ハザードモデルCox's proportional hazards modelとも呼ばれる。たとえば、Cookら[4]の論文では、女性における心血管系疾患（心筋梗塞、脳卒中など）の発症をアウトカムとして、総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、年齢、喫煙、血圧に加えて、高感度C反応性蛋白（hs-CRP）を説明変数として解析を行っている。その結果、hs-CRPが独立した因子として心血管系疾患の発症に寄与していることが示されている。かれらは、さらにhs-CRPを説明変数に含める場合と、含めない場合を比較し、前者の方が、心血管系疾患のリスクの分類がより正確になることを述べている。

比例ハザードモデルはKaplan-Meier生存分析と一緒に用いられるのが普通である。解析に必要なデータは、それぞれの症例について、アウトカム発生までの時間、打ち切りかアウトカム発生かのデータ（通常1または0の二分変数）、例えば、年齢、性別、ステージ、などのそれぞれの説明変数の値である。解析対象となる説明変数は連続変数、順序変数、名義変数のいずれも扱うことができる。

ハザードとは、$t$時点におけるアウトカムが起きる確率、一般にこの確率を生存率とよぶ、に相当する。したがって、次の式で表すことができる：

$$h(t) = \frac{-dS(t)}{dt} \div S(t)$$

すなわち、単位時間$dt$あたり変動する累積生存率$dS(t)$を、その時の累積生存率$S(t)$で割り算すると、その時点での累積生存率の低下する割合が得られるが、これがハザードであり、その時点における瞬間死亡率を表していることになる。

比例ハザードモデルを数式で表すと次の様になる：

$$R = \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \beta_3 \cdot X_3 + \cdots + \beta_i \cdot X_i + \cdots + \beta_n \cdot X_n$$

$$S(t, X) = \{S_0(t)\}^{\exp (R - R_0)}$$

Rはリスクスコアと呼ばれる。予後を規定する値という意味で、予後スコア prognostic scoreと

呼ばれる場合もある。
$\beta_i$は回帰係数であり、$X_i$はそれぞれの説明変数である。なお、係数を$\beta$で記述する場合は、母集団の値を、bで記述する場合は、その研究で得られた値を意味している。この式で示す$\beta$をbに置き換えると、最初に示した多項式から切片aを除いた式と同じになる。すなわち、比例ハザードモデルには、切片がない。
$R_0$は解析された全症例のリスクスコアの平均値である。
$S_0$ (t)はベースラインの生存率であり、すべての説明変数の値が、それぞれの説明変数の値の基準となる値であった場合の、各時点tにおける生存率である。
S(t, X) は与えられた説明変数の組み合わせXの場合の、t時間における生存率という意味である。

したがって、比例ハザードモデルでは、累積生存曲線は指数関数で表されている。1つの症例について、その説明変数の値から、リスクスコアを算出し、その値から、さまざまな時点における、生存率を算出することが出来るので、個々の症例の生存曲線を描くことが可能になる。

さて、ベースラインのハザードを$h_0(t)$、ある値をとる1人の対象者のハザードを$h(t)$で表すと、比例ハザードモデルでは次の式で表すこともできる：

$$h(t) = h_0(t) \cdot \exp(\beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \beta_3 \cdot X_3 + \cdots + \beta_i \cdot X_i + \cdots + \beta_n \cdot X_n)$$

モデル化されるものは、ハザード比 hazard ratio（相対ハザードrelative hazard）の自然対数である。そして、説明変数とハザード比の自然対数は直線関係にあることが前提となっている。したがって、説明変数が1単位変動するにつて、ハザード比の自然対数の値が直線的に変動する。

例えば、s+とをs-の2値をとる名義変数を考えてみよう。s-に対して、s+の回帰係数bとする。すなわち、s-に比べ、s+の場合には、b倍リスクが高くなるとする。s+の場合のハザード$h_{s+}(t)$とs-の場合のハザード$h_{s-}(t)$の比の自然対数は次の式で求められる：

$$\ln \frac{h_{s+}(t)}{h_{s-}(t)} = \ln \frac{h_0(t) \cdot \exp(b)}{h_0(t) \cdot \exp(1)} = \ln \frac{\exp(b)}{\exp(1)} = b$$

すなわち、説明変数に対する回帰係数は、それぞれの説明変数が1単位変動した際にハザード比の自然対数の変動する値に相当する。

また、回帰係数のexponentialがハザード比になる：

$$\exp(b) = \frac{h_{s+}(t)}{h_{s-}(t)}$$

説明変数が複数の場合には、それ以外の変数の値が一定の場合に、その変数が変動した際のハザード比は回帰係数のexponentialに等しいということになる。

ロジスティック回帰の場合には、アウトカムの分布は二項分布に従うことが前提であるが、比例ハザード分析の場合には、アウトカムは特定の分布を示さない。そして、ハザード比は時間経過中一定であること、すなわち“比例ハザード性の成立”、が前提とされる。比例ハザード性が成立するかどうかを検証する方法として、ログ・マイナス・ログ log(-log)によるグラフ表現による方法と、時間t と共変量xとの交互作用の検定がある。また、説明変数が名義変数であれば、その名義変数によって、群分けして、Kaplan-Meier生存曲線を描き、互いに交差しなければ、比例ハザード性が成立するとみなせる。

**交互作用**

Interaction“交互作用”とは、“アウトカムに対する、2つ以上の因子の結合した作用”と定義される。交互作用のある因子の場合には、それらの因子の作用が結合し、アウトカムに対してある一定の影響を及ぼすが、その結合した効果がそれぞれの因子の効果の加算した値にはならない。すなわち、ある因子のアウトカムに対する効果が別の因子によって変化する場合、それらの因子には交互作用があるという。ある因子のアウトカムへの作用が、別の因子が存在する場合、増強される場合もあり、反対に抑制されたり、場合によっては、アウトカムに対して逆に作用したりする場合もありうる。

多変量解析を行う場合には、説明変数間に交互作用があるかどうかの検討が必要な場合がある。たとえば、コーヒー飲用が肝細胞癌発生を抑制することを示した、Inoueら[5]の論文では、比例ハザード解析が行われているが、交互作用の有無についても検討がなされ、各説明変数間には交互作用が無いことが示されている。

交互作用に対処するもっとも一般的な方法が、説明変数の積の項 product termを作成する方法である[6]。すなわち、交互作用があると思われる、説明変数をかけ合わせた値（掛け算した値）を算出して、それを新しい説明変数として解析に加えることである。もし、その新しい説明変数が、すなわち積の項が有意な変数となれば、その元の説明変数の間には交互作用がある判断する。表1に名義変数である説明変数1と説明変数2から積の項を作成する場合を示す。

表1．積の項(説明変数1 ・ 2)の作成

| | | 説明変数 2 | |
|---|---|---|---|
| | | あり | なし |
| 説明変数 1 | あり | 1 (=1×1) | 0 (=1×0) |
| | なし | 0 (=0×1) | 0 (=0×0) |

説明変数1、説明変数2、説明変数1 ・ 2の3つの変数を解析し、もし説明変数1 ・ 2が有意となれば、交互作用があると判断する。交互作用の有無を判定するためには、積の項は普通、元の変数と一緒に解析する。もし、交互作用があると判定された際には、多変量のモデルには、積の項を含めなければならない。しかし、また、元の説明変数1または説明変数2が有意にならないことも起こりうる。そのような場合には、これらを除いて、積の項を解析することも可能である。

また、元の説明変数を多二分変数に変換して、積の項の変数含む解析の代わりにすることもできる（表2)。

表2．多二分変数への変換

| 変数名 | 値 |
|---|---|
| 説明変数 1 ありで説明変数 2 あり | yes または no* |
| 説明変数 1 ありで説明変数 2 なし | yes または no |
| 説明変数 1 なしで説明変数 2 あり | yes または no |

*説明変数1および2の値に応じて、これら3つの変数のそれぞれの値が決まるが、3つのうちどれかがyesになれば残り2つはnoになる。また、説明変数1と2の両方が“なし”の場合には、3つともnoの値になる。

これは、説明変数1と説明変数2を組み合わせた変数を次の様な変数の組み合わせに変換する：

多二分変数にするメリットは、基準が説明変数1も2も“ない”場合になるので、説明変数1も2も“ない”場合に対する両者が“ある”の場合のオッズ比やハザード比が直接算出できるという点である。一方で、説明変数1と説明変数2の間の交互作用だけでなく、説明変数1と説明変数3のように、他の説明変数との交互作用も調べる必要がある場合には、多二分変数をたくさん作る必要が出てくる。先に述べた方法であれば、もう1つ、説明変数1 ・ 3という積の項を作るだけですむ。

### 有意な因子の同定から臨床的に有用な多変量モデルへ

多変量モデルを用いた研究は非常に盛んに行われているが、多くの研究者は、アウトカムに寄与している有意な因子を見つけることに興味を持っているように見受けられる。しかしながら、最終的には多変量解析の結果作成された多変量モデルを臨床の場で実際の症例にあてはめた場合にどれくらい有用であったかを示すことが重要と考えられる。そのためには、そのモデルを用いた場合と用いない場合で、臨床的に意味のあるアウトカムを比較するランダム化比較試験が必要になるが、ほとんどの場合は、それは困難である。

そこで、1）できるだけ多数の症例を解析する、2）実際の適合度を確かめる、3）1つの研究の中で別の対象群で同じ結果が得られるか検証研究を行う、などが必要になる。実際、そのような研究も数多く報告されている。

例えば、比例ハザードモデルを用いた、Cookらの上記の研究では、c統計値(c-statistic、c-indexとも呼ばれる)をhs-CRPを含むモデルと、含まないモデルで算出し、差がないことも述べている。c統計値[7,8]は、解析対象となった症例のすべてのペアを作り、そのペアの実際の生存期間とリスクスコアの値との関係を調べことによって求める。リスクスコアの大小と生存期間の短長が一致しているか、不一致か、不明かで分類し、一致例の数を一致例と不一致例の合計で割り算した値が、c統計値である。なお、2症例とも打ち切り例、あるいは、片方が打ち切り例で打ち切りまでの期間が、より短い場合が不明に分類される。c統計値が0.5の場合には、比例ハザードモデルは全く、役に立たないことを示す。0または1.0に近いほど、モデルが適合することがいえる。c統計値をcとした場合、r = 2(c - 0.5)は相関係数に類似した指標となる。

また、多重ロジスティック回帰モデル、重回帰モデルの場合は、決定係数(R-square, $R^2$値、R二乗値)が解析を行った際に算出されるので、この値が、モデルの適合度の指標となる。例えば、R-squareが0.5であれば、その多変量モデルでは、説明変数によって、従属変数の50%しか説明できないことになり、まず実用的なモデルとは言えないであろう。

## 文献


1. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999;130:461-70. PMID: 10075613
2. Morizane T: Using a multivariable model for prediction and diagnosis. Digestive Endoscopy 2007;19:159-160.
3. Leung GM, Rainer TH, Lau FL, Wong IO, Tong A, Wong TW, Kong JH, Hedley AJ, Lam TH; Hospital Authority SARS Collaborative Group: A clinical prediction rule for diagnosing severe acute respiratory syndrome in the emergency department. Ann Intern Med 2004;141:333-42. PMID: 15326019
4. Cook NR, Buring JE, Ridker PM: The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. Ann Intern Med 2006;145:21-9. PMID: 16818925
5. Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, Tsugane S; JPHC Study Group: Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a

prospective study in Japan. J Natl Cancer Inst 2005;97:293-300. PMID: 15713964
6. Katz MH: Multivariable analysis: A practical guide for clinicians. 1999, Cambridge University Press, Cambridge, UK.
7. Harrell FE Jr, Califf RM, Pryor DB, Lee KL, Rosati RA: Evaluating the yield of medical tests. JAMA 1982;247:2543-6. PMID: 7069920
8. 森實敏夫：わかりやすい医学統計学。pp. 175, メディカルトリビューン、2004年。

# 特別寄稿　オバマと小浜

東京医科歯科大学大学院　医歯学総合研究科　環境社会医歯学系専攻
医療政策学講座　政策科学分野
河原和夫

米国の民主、共和党の大統領候補も決まり、11月の本選挙に向けて各陣営とも必勝態勢で臨んでいる。民主党では、当初断トツの支持を集めていたクリントン候補を制したのはオバマ候補であった。この予備選挙の期間、福井県小浜市ならびに市民がオバマ候補を応援する勝手連を作り、太平洋を越えて熱いメッセージを送っていたことはマスコミでも報道された。

*

筆者は医聖、杉田玄白先生の出身地である小浜市に設けられた「杉田玄白賞」の審査委員を務めており、同市とは昔から少なからぬ関わりがある（写真1）。前市長で今年8月に退任した村上利夫氏とも懇意にさせていただいている。そこで改めてオバマと小浜の因縁について触れ、あまり報道されていない話題も披露したい。

*

ことは若狭小浜出身の入国管理官、あるいは税関職員がいてオバマ氏が来日した際、パスポートのObamaという名前を目にした職員はとっさに、「私は小浜の出身です」と言い、以後オバマ氏も「私は日本の小浜の出身です」とのジョークを用いたという。このオバマと小浜の初めて関わりが芽生えた後に、当時の村上市長がオバマ氏に手紙と若狭塗の夫婦箸を贈った。しかし、返事はこなかった。そしてこの事実は記憶から薄らいでいった。

*

これらの出来事は、いずれも予備選が始まる前の話であった。したがって、一部マスコミでは、小浜市は偶然オバマ氏とスペルが同じだということだけで、予備選を利用したり便乗したりしているという批判が見られたが、それは当を得ていない。事実は予備選前から小浜市は片思いのメッセージを送っていたのである。

*

時を経て、予備選の模様が日本でも報道され、オバマ氏が民主党の大統領候補として立候補しているのを知り、市の関係者と市民に以前の記憶がよみがえりオバマ氏を応援することになり、再び市長がオバマ氏に手紙を送った。マスコミが報道を始めたのはこの時点からである。

写真1　向かって左から杉田玄白賞審査委員長の須藤正克前福井医科大学学長、審査委員の行天良雄先生（医事評論家、元NHK解説委員）、そして筆者河原和夫

今度はオバマ氏からお礼の手紙が届いた（写真2）。そして街はオバマ一色となった。勝手連が結成されたのはすでに述べたが、「オバマまんじゅう」が若狭小浜の観光土産となり、地元の“大統領”というパチンコ店が「小浜　大統領」と宣伝し、火曜日は出玉のスーパーチューズデーとなった。なお、オバマまんじゅうは酒饅頭でキャラクターとしてオバマ氏風の似顔絵の焼印が押されている。しかし注意していただきたいのは、肖像権などの問題からオバマ氏らしき人物の後ろ姿が刻まれていることだ（写真3、4）。実物にはお目にかかっていないが、クリントン・ロールという栗きんとん（クリキントン）を入れたロールケーキもあるらしい。こちらは売り物ではないみたいで催しがあるときに作られたようだ。

*

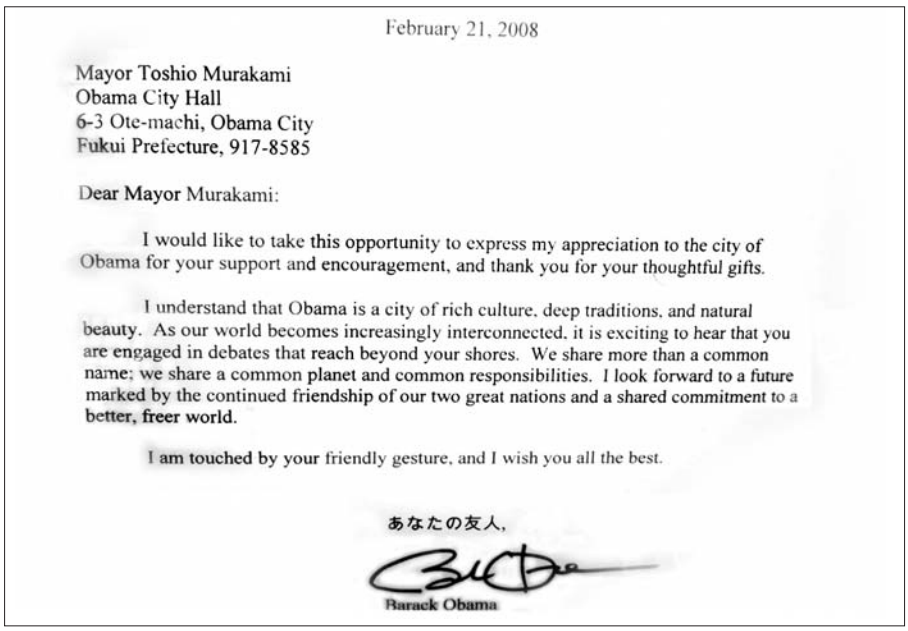
こうしたオバマフィーバーも予備選の決着により一段落した感がある。しかし、これで小浜市の売りが尽きた訳ではない。オバマ氏の手紙にもあるように、小浜市は文化、歴史、伝統を有する地である。いにしえには小浜の地は数少ない「御食国（みけつくに）」として朝廷に食糧を供給した由緒ある国だ。また、小浜市は「海のある奈良」という別名を持っている。仏教伝来の地であり神社仏閣が多く古い仏像も数多くある。ゾウが初めてわが国にやってきて上陸した地でもあり、東大寺二月堂の「お水取り」に用いる水を奈良に送る「お水送り」の伝統行事が行われる地でもある。塗り箸の生産量は全国の約9割を占めている。ぜひ、一度小浜市を訪ねていただきたい。

*

この町おこしとでもいうべきフィーバーの中心的役割を担ったのは前市長の村上利夫氏だ。去る8月4日は村上氏の退任の日であった。この日、8月4日は「箸の日」であり、そしてオバマ候補の誕生日でもある。何か深い因縁めいたものを感じずにはいられない。

*

最後にこの紙面を借りて、2期8年市長の要職を務められた村上利夫氏の御苦労をねぎらいたい。



February 21, 2008

Mayor Toshio Murakami
Obama City Hall
6-3 Ote-machi, Obama City
Fukui Prefecture, 917-8585

Dear Mayor Murakami:

I would like to take this opportunity to express my appreciation to the city of Obama for your support and encouragement, and thank you for your thoughtful gifts.

I understand that Obama is a city of rich culture, deep traditions, and natural beauty. As our world becomes increasingly interconnected, it is exciting to hear that you are engaged in debates that reach beyond your shores. We share more than a common name; we share a common planet and common responsibilities. I look forward to a future marked by the continued friendship of our two great nations and a shared commitment to a better, freer world.

I am touched by your friendly gesture, and I wish you all the best.

あなたの友人,

Barack Obama

写真2　オバマ氏からの返信

写真3　オバマまんじゅう（おばまん）

写真4　オバマまんじゅうの焼印

あいみっく＊連　載
論文発表の倫理①

# 発表倫理との出会い

山崎　茂明
*Shigeaki Yamazaki*
愛知淑徳大学文学部 図書館情報学科 教授

## 1.　ジョージタウンで

発表倫理（publication ethics）という言葉と出会ったのは、2000年の春であった。2002年に刊行した『科学者の不正行為』（丸善）の準備のため、文献収集を目的に1週間ほど滞在したケネディ記念倫理研究所図書館のファイルケースのなかに見つけた。ワシントンのジョージタウン大学にあるケネディ記念倫理研究所図書館は、研究所が創設された2年後の1973年に設立され、PubMedのサブセットになっているBioethicsファイルをNLM（米国国立医学図書館）との契約のもとで製作し、同時にNational Reference Center for Bioethics Literatureとして、生命倫理文献の収集を行っている1)。このサブセットは、以前はBioethicslineと呼ばれていたものである。倫理文献の収集とデータベース作成のためのスクリーニング業務を行っているが、もうひとつ重要なリソーセスを作成している。それがETHXファイルである。現在26万件をこえている現物資料ファイルで、学術雑誌、新聞、単行本のチャプター、ポピュラーマガジン、政府レポート、法令などのさまざまな情報源から倫理関連資料が選択され、それらのコピー、別冊、現物が直接ヴァーティカルファイルに保管されている（図1）。今日では、ETHXファイルはインターネット経由で検索できるが、当時はまだローカル・データベースであり、研究所図書館のコンピュータでないと利用できなかった。

図1　ケネディ記念倫理研究所図書館のETHXファイル

さまざまなキーワードから、関連文献を検索した後、より広く分類からチェックしてみることにした。研究倫理違反であるミスコンダクトにかかわるファイルを分類記号から見つけ、該当する2メートル程度のファイルケースを、じっくりと点検していった。その過程で、論題に「publication ethics」と題された論文コピーを見つけたのだ。研究者の不正行為をめぐる議論を中心に検索していたが、この言葉は自分の問題意識に触れたといえる。科学研究のミスコンダクトが、応用倫理学に入ることを、ケネディ記念倫理研究所図書館で調査活動をするまで意識していなかった。科学コミュニケーションや研究情報の質をめぐる文脈でアプローチしており、ミスコンダクトとは、研究の公正さ（integrity）やさらに研究倫理の対象であると、あらためて気づかされたといえる。しかし、発表倫理を研究倫理のどこに位置づけたらよいのか、動物やヒトを対象とした生命倫理があり、研究者自身の行動に目をやった研究者倫理や研究行動の公正さという展開のなかで、どのような役割を担うのか、明確にすることはできなかった。2000年には、『Ethical Issues in Biomedical Publication』(Johns Hopkins University Press)が刊行され、発表倫理は不正行為の問題の先に存在する対象として、その姿を現してきた。

2007年11月に『パブリッシュ・オア・ペリッシュ』をみすず書房から刊行したが、この書の副題は「科学者の発表倫理」とした。不正行為の防止のために教育されなければならない視点として、発表倫理を研究倫理の枠内に位置づけることができた。研究活動は成果の発表をもって完結するものであり、研究発表の倫理を検討することで、研究の着想とデザインから、実験や調査、データの分析と解釈、論文執筆といった研究活動全体を再チェックできる視点であり、具体的なトピックスは、オーサーシップとピアレビューが中心的なテーマになるであろう。枠組みが見えてきたのである。

## 2. はじまりは情報爆発から

科学研究の目的が、知的好奇心を満たすといったものから、国家防衛(national security)、経済発展(economic development)、そして生活の質(quality of life)へと拡大したのが近年の特徴である。第二次世界大戦では、英米を中心に多くの科学者が戦争に協力し、レーダーや原爆開発などに貢献した。科学者と国家の距離が近づいていった。戦後では、1957年のスプートニク・ショックを契機に、米国では1958年に全米国防教育法が制定され、連邦政府が研究と教育への資金提供を強化した。教育と研究には、連邦政府は関与しないというジェファーソン主義の放棄という、大きな政策転換がなされたのである。同時に、ソ連に見られる統制された一枚岩的な研究システムや、効果的な集中型の情報管理システム（VINITI: All-Union Institute of Scientific and Technical Information）は、米国の特徴である多元的で分散型システムの変容を促すものになった。「情報爆発は現実かそれとも架空のものか」と題された1964年のScience論文は、政府機関から大量に産出されるようになったレポートを対象にした統合型流通システムや、抄録・索引サービスの強化を、国家レベルで実行するよう提言している[2)]。

研究と教育への助成強化は、アウトプットとしての論文やレポートの、急激な増大をもたらし、情報爆発（information explosion）という状況が出現した。この情報爆発現象を視覚化した代表的な論者は、学術雑誌数の指数的成長を示したPriceであり、多くの人々に引用され、科学コミュニケーションの古典的な業績になった。研究が、日本で普及するには、島尾永康氏の翻訳『リトル・サイエンス ビッグ・サイエンス』に寄るところが大きく、私自身も訳書から学んだ[3)]。Priceは、「日本版への序」で、「1950年に、科学文献の指数的成長についての、私の最初の論文を書いたとき、この種の研究やテクニックは、まともな学者が追及するにはふさわしくないと、科学史の同学の一人はいったものだ。しかし、1962年に、この『リトル・サイエンス ビッグ・サイエンス』になった講演をおこなったときには、科学者や科学論文についての、計量や社会学的分析を楽しんでも、もはやとやかくいう人はなくなっていた」と述懐していた。時代がPriceに追いついたといえる。

## 3. 情報爆発から発表倫理へ

情報爆発から発表倫理への、科学界における論点変化の流れを示すために、PubMed/Medlineを対象に、“information explosion”、“publish or/and perish”、“publication ethics”などの言葉を論題中に持つ文献数を検索し、1962年から2006年までの期間で5年ごとの変化を示した（2008年5月）。“information explosion”で52件、“publish or/and perish”で79件、“publication ethics”で75件が検索された（図2）。1960年代から1970年代初期にかけて、“information explosion”に言及する記事が目立ち、1990年代以降“publication ethics”への関心が顕著であることが分かった。“publish or/and perish”は、年とともに上昇していた。スプートニク・ショック後、まず科学情報の爆発という現象に関心が表明され、量的な増大のなかに混入した不適切な発表や過度な業績主義への批判が展開されながら、発表倫理の確立へ向けて科学界が動いているのではないだろうか。1997年から2001年の“publication ethics”の急上昇は、1997年のCOPE(Committee of Publication Ethics)の創設に関連する記事に起因するが、2002年から2006年のさらなる上昇をみると、発表倫理への関心が強まっている状況を示すものである。

## 4. 新たに発生した問題

医学文献数の増大を示す良く知られた論文に、Index Medicusの重さを計量したDurackのものがある[4)]。1978年のNew England Journal of Medicineに掲載され、1879年の創刊時のIndex Medicusと1974年のIndex Medicus年間累積版をそれぞれ秤にのせ、1879年では明るく微笑み、1974年版ではうつむき加減で途方にくれているような著者の写真が掲載されていた。文献情報量を重さにしてその増大振りを分かりやすく示し、多くの人々に注目された。この論文は、医学知識の重さについて印象的に述べるだけでなく、総合医学雑誌New England Journal of Medicineの単独著者論文比率の変化を調査し、1世紀以前の1886年では、単独著者の比率は98.5パーセントを占めていたが、1946年には49パーセントになり、そして1976年には

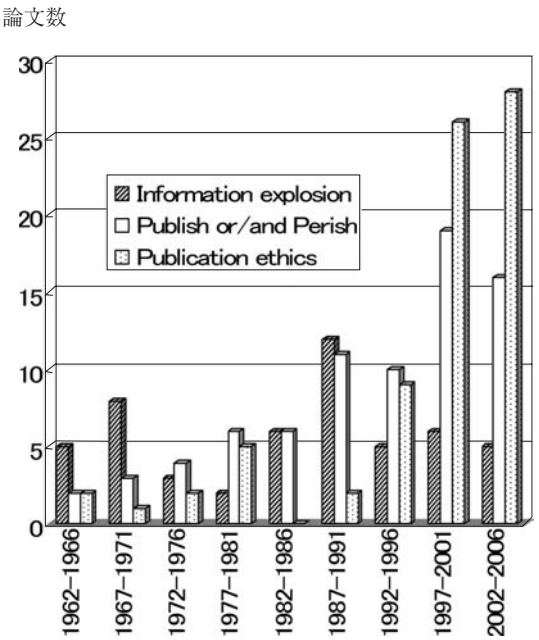



図2 "information explosion"(N=52)、"publish or/and perish"(N=77)、"publication ethics"(N=75)を論題中に持つ文献数変化、1962-2006年（ソース：PubMed/Medline 2008年5月）

4パーセントにまで落ちていたことを見出した。論文あたりの平均共著者数が増大している現状も明らかにし、単独著者の時代から、多数著者の時代へと大きく状況が変化したことも述べた。Durackは医学情報をめぐる危機を、量的な増大だけでなく、共著者数の増大現象に付随するギフトオーサーシップに代表されるような不適切な行動の広がりとして認識していたのである。しかし、この指摘はIndex Medicusの重さを明示するという魅力的な表現の影で、見逃されたのではないだろうか。多数著者による論文には、実際的な寄与がなく、成果への責任を共有していない人々が混在しやすい。その結果、誤りやミスコンダクトを見逃すことにつながるだけに、重要な問題提起であった。

論文数を増やす不適切な行為として「余計な出版(redundant publication)」がある[5]。2003年のURM (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals：生物医学雑誌への統一投稿規程)の翻訳へ協力した時、この“redundant”という言葉の訳語をめぐり少々議論があり、「余剰出版」という訳語で決着した。個人的は、「余計な出版」のほうがマイナスイメージを表現できるので、適切だと考えている。

代表的なものは、サラミソーセージの断片のように同じ内容の論文を発表するサラミ論文、ひとつの論文で済むのに小さく細切れにして発表する最小出版単位症候群(Least Publishable Units Syndrome)、さらにミートエクステンダー（肉の増量材）論文もあり、すでに発表した論文内容に新たな対象を追加し、ただし新しい結論を加えること無しに次々と執筆されるものである。肉にジャガイモやでん粉などを混ぜ、肉の量を大きく見せる擬装行為ともいえよう。余計な出版は、論文数を稼ぐためのものであり、著者にとり有用であるかもしれないが、読者には役に立たない論文である。

「発表するか、それとも死か(Publish or perish)」という状況のなかで、研究者は論文発表のプレッシャーを受け、発表数を増やすことに汲々としている。19世紀の科学者であるMichael Faradayの言葉に、「研究し、仕上げ、発表せよ(Work, finish, publish)」という成句があり、若い研究者に発表することを鼓舞していた[6]。過度な業績主義を示す言葉として理解されている「発表するか、それとも死か」という言葉も、1948年に社会学者のWilsonによりはじめて使用されたときは、大学教員であれば教育活動に甘んじるだけでなく研究をして成果を発表することを促すためのものであった[7]。それが、1957年のスプートニク・ショックをへて、言葉の意味が大きく変わっていったのである。研究情報量の急激な成長という新たな状況のなかで、それまで存在していなかったような問題が出現し、いかにコントロールするべきか新たな倫理観が模索されることになる。

## 5. 発表倫理へのPriceの指摘

発表倫理についての記事を探すなかで、学術雑誌数の指数的成長を明らかにしたPriceが、1964年のScience誌に「科学発表の倫理」と題する記事を執筆していたのを見つけた[8]。Priceは、急速に進展している情報爆発の背景に、科学研究への政府関与の増大を指摘し、資金助成の見返りのための論文やレポートが必要とされ、情報の洪水が助長されていると述べた。「科学情報の生産、流通、消費において、人々がなすべきことと、すべきでないことについて、説明のできないような事例が発生している。…….私は、科学発表の倫理において複雑な状況として現在を考える時に来ていると思う。….これまでの世代の倫理が本当に正しいものであるか、科学情報の特徴や機能についての新しい知識に基づいた合理的な倫理によって、これまでの倫理観を新しく置き換えるよう検討すべきである」と提言していた。現在の科学発表が、読者よりも著者のために出版され、助成への義務として位置づけられようとは、予想を超えた事態であった。オーサーシップについても、真の寄与を持ってクレジットすべきであり、研究チームへの徳行として貢献のない仲間をあげるようなケースを許してはいけないと注意していた。ギフトオーサーシップへの批判を展開したといえる。さらに、「情報爆発という現象に騙されてはいけない。研究者一人当たりの論文生産性は、17世紀と変わらない」とまで踏み込み、量的な側面が過度に強調されることを批判していた。

Priceのこの論文は、計量派と見なされていた彼の別の面を示すものであった。情報洪水を視覚化しただけでなく、そこから派生した問題と向き合い、新たな環境下での倫理の確立を要請していた。私たちは、Priceの半身だけを見ていたのかもしれない。Priceは、科学における発表倫理の大切さに気づいていたのである。

### 文献・資料


1） 山崎茂明．文献スクリーニングの価値：ケネディ記念倫理研究所図書館の活動．薬学図書館　2002; 47(1): 1-5.
2） Green JC. The information explosion: real or imaginary? Science 1964; 144(3619): 646-8.
3） Price DJ de Solla（島尾永康訳）．リトル・サイエンス ビッグ・サイエンス．大阪：創元社;1970（原著：Little Science Big Science. New York; Columbia Univ. Press: 1963).
4） Durack DT. The weight of medical knowledge. N Engl J Med. 1978; 298(14): 773-5.
5） 作田英成．余計な医学論文：重複出版とサラミ科学．防衛衛生 1997; 44(5): 139-44.
6） 島尾永康．ファラデー．東京:岩波書店; 2000.
7） 山崎茂明．パブリッシュ・オア・ペリッシュ．東京:みすず書房; 2007.
8） Price DJ de Solla. Ethics of scientific publication. Science 1964; 144: 655-7.

# あいみっくだより

# SLA 2008 Annual Conference 参加報告

（財）国際医学情報センター 参与　**佐藤　京子**

## 1．はじめに

SLA(Special Library Association)の年次総会SLA2008 Annual Conferenceが、2008年6月15日から18日まで米国ワシントン州シアトルで開催された。(財)国際医学情報センター(以下、IMIC)は2006年から連続3年間、この年会に海外研修生を送っているが、今年は筆者が視察およびSLA日本代表業務を兼ねて出席した。今回は18日のClosing　Sessionまでは参加できなかったが、アメリカのライブラリアン/インフォプロの最新情報や情報サービス全般の動向を収集したので、その一部を紹介する。なお、過去の年会参加については、筆者およびIMICの海外研修生が報告しているので参照されたい[1-3]。

今年の開催地シアトルはマイクロソフト社、スターバックス社、ボーイング社などの本社がある活気のある町で、その為であろうか、参加者5,011名、その内845名が初めての参加者（First-timer）と大変盛会であった。展示会（INFO-EXPO）には283企業・機関が464の展示ブースを出展し、その内新規参加が50、西海岸の企業などが多く出展していた。年会のテーマは“Break Rules & Build Bridge”で、SLA代表（CEO）の挨拶では「SLA会員はその職域と場所を定義する規則をすでに壊している。21世紀のインフォプロは、その固定観念と社会通念を絶えずかえてきている。」と述べ、年会プログラムはインフォプロがその付加価値を更にあげるような内容で組まれていた。

SLAは来年創立100周年を迎える。本会では100周年イベントに向けた活動も行われ、新しいライブラリアン/インフォプロへの変化を支える学会としての特徴が更に増してきているようであった。

## 2．SLA2008 Annual Conference概要

大会及び展示会はワシントン州コンベンション・トレードセンター（写真1）で行われ、ＳＬＡ会員の会議やパーティなどの催し物は近くのシェラトン・シアトルホテルで行われた。例年と同じく年会の一般セッションは15日（日）から開催されたが、参加登録は13日（金）から可能であり、13日～14日は研修セッションが行われた。

例年との違いは、研修セッションにClick　University が増えた事、Closing　Receptionが閉会式であるClosing Session後の17時以降に行われて最後まで会員が残るようにした事、昨年は最終日に行われていたCareer Connection（リクルート、転職面接）が6月16日～18日まで毎日行われていた事などがあげられる。

写真1　年会会場

写真2　展示会開会＆会場風景

年会のプログラムを、時系列で示すと次のとおりである。

☆6月13日(金)

研修セッションClick University“Competitive Intelligence Certificate Program-Human Source Collection : Research Beyond Published Sources”（セミナー代 $495、非会員$995）が一日コースで行われた。内容はインフォプロが公開情報、非公開情報を入手して、その競争力を強める為の手法を学ぶものであった。

☆6月14日(土)

20以上の研修セッションと見学ツアーが行われた。その内の一つは、“Basic Strategic Planning for the Information Center”（セミナー代 $199、非会員$299）で、情報部門の強み弱みの評価方法と組織目標への貢献、戦略的手法などの内容であった。

☆6月15日(日)

8つの研修セッションが、17時まで行われた。

13時45分から展示ホール前で展示会のGrand Openingが行われ、14時から展示会が開始された（写真2）。

17時から一般セッションの開会式であるOpening General Session and Award Presentationが行われ、19時頃からは各Division（主題別コミュニティ）の夕食会などが開催された。

☆6月16日（月）

朝7時から多くのDivisionの朝食会が行われ、筆者の所属するPharmaceutical & Health Technology Division (DPHT) の Networking Breakfast も開催された。

各会員は所属Divisionの夕食会や朝食会に出席し、参加者間の情報交換を行ったり、Division企画の一般セッションや行事情報を入手する。ちなみに、今年のDPHTの企画プログラムは、例年よりは数が少なく、一般セッションよりはネットワーキングが多かった（表1）。ネットワーキングでは、アメリカ製薬企業や病院のライブラリアン及び情報センタースタッフと会う事が多く、今回は日本の製薬会社のアメリカ支社に勤務しているスタッフとも交流ができた。

☆6月17日（火）

前日と同様に朝食会から始まり、各Division, Chapter (地域別コミュニティ) のセッションが行われ、展示会も11時から17時まで開催された。

☆6月18日（水）

最終日の為、展示会は朝8時から開催され、12時で終了。一般セッションのほとんどが午前中で終了となった。Closing Sessionは14時から行われ、17時からパーティ形式のClosing Receptionが行われた。残念ながら、筆者はClosingまでは出席できなかった。

## 3. Opening General Session

開会式では、2008年の新SLA Presidentである Stephan Abram氏より、SLAの新活動方針が紹介された。

- ◆SLAはグローバルな組織となる。
- ◆SLA Goes Green：環境を考えた活動を行う。紙を使わない、リサイクルするなど。
- ◆イノベーションに力をいれる: The SLA Innovation LaboratoryのサイトをSLAホームページ内に設ける。

開会講演としては、インターネットの父の一人である Vinton G Cerf氏（インターネットのプロトコールTCP/IP共同開発者）を有名司会者 Charlie Rose氏がインタビューするセッションが行われた。下記にインタビュー内容の一部を紹介する。

表1　DTPHのプログラム一覧表

| | Saturday June 14 2008 | Sunday June 15 2008 | Monday June 16 2008 | Tuesday June 17 2008 | Wednesday June 18 2008 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 7:00 am | | | 4 7:00 am - 8:30 am<br>DPHT Networking Breakfast<br>Sheraton, Grand Ballroom C | 7 7:00 am - 8:30 am<br>DPHT Breakfast/Business Mtg<br>Sheraton, Grand Ballroom D | Exhibits open 8 am - 12 noon | 7:00 am |
| 8:00 am | | 2 8:00 am - 5:00 pm<br>CE: "-Omic" Medicine: A Survey Course on the Role of Advanced Bio-Information in Personal Medicine<br>Convention Center 618 | | | 13 8:00 am - 10:00 am<br>Drug Portfolio Analysis<br>Convention Center 201 | 8:00 am |
| 9:00 am | | | 5 9:00 am - 10:30 am<br>Science of Coffee<br>Convention Center 619 | 8 9:00 am - 11:00 am<br>Cyberinfrastructure<br>Convention Center 615 | 10:00 am - 12:00 noon<br>INFO-EXPO Networking | 9:00 am |
| 10:00 am | | | | | | 10:00 am |
| 11:00 am | | | Exhibits open 11 am - 5 pm<br>11:00 am - 1:00 pm<br>INFO-EXPO Networking Lunch | Exhibits open 11 am - 5 pm<br>9 11:00 am - 12:30 pm<br>Panning for Gold, CC 603 | End of exhibits<br>12:15 pm - 1:45 pm | 11:00 am |
| 12 noon | | | | | 14 Can you keep a Secret? CC 2 AB | 12 noon |
| 1:00 pm | 1 1:00 pm - 5:00 pm<br>CE: Content Management Jumpstart<br>Convention Center 606 | | | 1:00 pm - 3:00 pm<br>INFO-EXPO Networking | 15 After Action Reviews. CC 612<br>16 DPHT Board Meeting. CC 306 | 1:00 pm |
| 2:00 pm | | Exhibits open 2 - 5 pm | 6 3:30 pm - 5:30 pm | 3:15 pm - 4:45 pm | | 2:00 pm |
| 3:00 pm | | 3:00 pm - 5:00 pm<br>INFO-EXPO Networking Reception<br>In the exhibit hall. | Embedded Librarianship: Background and Overview<br>Convention Center 619 | 10 Taming the Information Tiger<br>Convention Center 3 AB<br>11 Educating Knowledge Managers<br>Convention Center 2 AB | | 3:00 pm |
| 4:00 pm | | | | | | 4:00 pm |
| 5:00 pm | | | | | | 5:00 pm |
| 6:00 pm | | | | | | 6:00 pm |
| 7:00 pm | | 3 7:30 pm - 9:30 pm<br>DPHT No Host Dinner<br>Anthony's Bell St. Diner<br>Meeting in Sheraton Lobby | | 12 7:00 pm - 10:00 pm<br>DPHT Networking Reception<br>Sheraton Hotel, Metropolitan A | | 7:00 pm |
| 8:00 pm | | | | | | 8:00 pm |
| 9:00 pm | | | | | | 9:00 pm |

Q.インターネットはもう使われ始めてから30年弱になるが、今の状態をどう思いますか？

＊最初、コンピュータによるコミュニケーションのアーキテクチャーを考えていた。2010年には世界中の70％の人（約30億人）が使っているだろう。更に、携帯電話はインターネットよりもっと多くの人が使っていて、インターネットを使えるようになってきている。

インターネットは元々アカデミックな世界（学者間）のコミュニケーションの為に作られたので、許可なく何をやっても良い（保存もコピーも）、オープンなものである。

今でもその考えは変わらない。情報共有することが大切である。特に、保存にオープンでないと、将来ソフトが古くて見られない書類、出来ないゲームが存在する事になる。

Q.アメリカは今後もインターネットの主導権を握っていけるだろうか？

＊大学や研究をサポートしていくなら、リードしていけるだろう。

Q.インターネットの明るい未来は？

＊ボランティアレベルで発展してきているのが良いことであり、明るい未来を感じる。

Q.ご自分のテーマとして、次は何を考えていますか？

＊現在、地球の周りには数多くの人工衛星があるが、その衛星間での共通したコミュニケーションツールが無い。そこで、Interplanetary Internet（地球の人工衛星間でのコミュニケーション）について、1997年ぐらいから考えている。

## 4．SLAの新サービス

SLAは会員に付加価値を付けてもらうサービスを強化するという事で、イノベーションスキルを経験できるプロジェクトやサービスを立ち上げ、年会会場で発表した。その内の主なものを紹介する。

### ☆The SLA Innovation Laboratory

展示会場にはSLA本部のブース Marketplaceがあるが、そこで今年大々的に宣伝していたのは、Innovation Laboratoryであった。Presidentも開会式の挨拶で強調していたように、SLA会員に新しいテクノロジーを経験する機会を与える事を目的に、Labo Ratsという愛称とねずみの写真をマスコットにSLAで立ち上げたサービスの総称である。Labo Ratsのサイトにはその概要と使えるWikis, Blogs, 無料ソフトなどが紹介されている（写真3）。SLA会員に100以上のソフトウエアを無料で使えるようにする予定で、昨年導入の無料図書サイトebraryも利用者が増えているという。その中に新しく含まれたのが、次に紹介するSecond Lifeである。

### ☆SLAセカンドライフ（3Dオンラインデジタル世界）

SLAはセカンドライフのワークグループを立ち上げ、その紹介が開会式で行われた（写真4）。

SLA会員は今回立ち上げられたセカンドライフ実験サイトを経験することができる。ワークグループはプロジェクト結果をSLA理事会に報告するという。ライブラリアン、インフォプロがセカンドライフを立ち上げ、その有用性などを検討開始したものであるが、仮想世界でのAIDS情報センター立ち上げなどを行っている。

## 5．一般セッション:Drug Portfolio Analysis

DPHTが企画したセッションで、毎年行われる治験薬情報の情報源紹介であるが、今年はコンサルタントとして医薬品のポートフォリオ分析を行っている2名からの発表が行われた。アメリカの医薬品開発の状況やデータソースが分かり、大変有効な内容であった。なお、プレゼンテーション内容は全て、発表者のサイトwww.bizcharts.comで2008年8月現在、参照可能である。

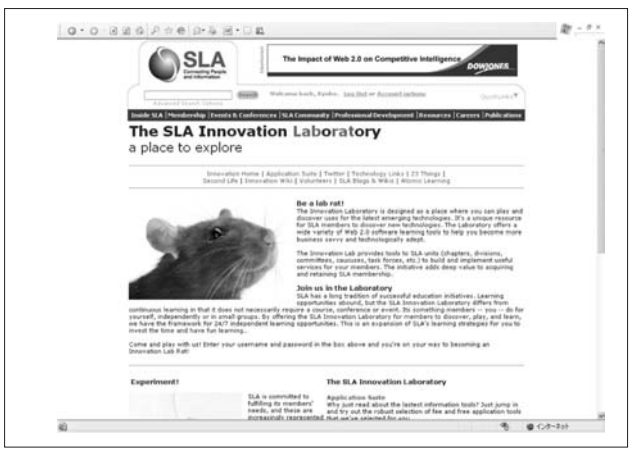



写真3 LaboRatsサイト

写真4 SLAセカンドライフ参加者の各アバター

Barbara Gilmore-Halliwell, KAI Pharmaceuticalsの発表

【2008年の医薬品開発に関する問題】

☆FDA承認が減少している。安全性の問題やFDAが昔より多くの情報を求めるのが原因である。

☆薬効別で承認に掛かる時間が違う（循環器薬は遅く、HIV薬などは早い）。

☆開発品が減った。合併吸収で多くの会社が吸収され、その為にバイオ会社がコスト削減をされ、その開発薬が中止になるなどの問題で減っている。

☆ブロックバスター対Target-Therapeutic：製薬会社は大型製品開発から領域に絞った開発に移行してきている。

☆FDAは安全性が高く、かつ効果のある薬をもとめて来ている。

☆開発費上昇：2010年には、20億ドルになるだろう。米国はGDPの16％をヘルスケアに費やしている。診断を良くすれば、コスト削減になるだろう。

☆米国医薬品売上は、オンコロジー（癌関連）とバイオに移ってきている。

【Drug Portfolio　Analysisについて】

Portfolio　Analysisとは薬についてみるだけではなく、全体を見渡すものであり、そのデータソースは次のようなものを利用している。

☆BioPharm Insight

☆HCUP Database：無料。患者数を探せる。

☆Inteleos: 安価。 www.inteleos.com

☆Clinical Trialsのデータベース

- ADIS Clinical Trial Insight : Best evidence試験を知る事ができる。高価。ADIS　RDIにリンク。
- Cancer Clinical Trials : 無料。www. cancer.gov/clinicaltrials NCIがスポンサーの臨床試験をみられる。
- CenterWatch Clinical Trials Listing Service（NIH) : www.centerwatch.com
- Citeline:薬効領域別で購入可能。高価。www.citeline.com/trialtrove.html
- Clinicaltrial.gov. : NIH作成で無料。50州の臨床試験が分かる。www.clinicaltrials.gov

【提携＆導入用のデータベース】

提携、導入・導出、ジョイントベンチャーなどの状況を調べるデータベースを比較。

☆EvaluatePharma：企業レポートなどがソース。専門家グループによるベンチマークの内容がある。

☆IDeals (Thomson Pharma)：IDdbのデータを利用。

☆MedTrack：企業情報、文献、ニュースなどがソース。提携パートナーの有無が検索可能。

☆Recombinant Capital's ReCap：SECデータとプレスリリースがソース。トレンドデータが無料でみられる。

☆Windhover：SECデータ、プレスリリース、会社情報などがソース。包括的取引、提携と診断薬のデータベースである。

Diane Webb, BizInt Solutionの発表 − Surfing the Pipeline

治験薬情報データベースの比較を事例HER2 Inhibitorで行った結果が報告された。

使用データベースは、Pharmaprojects, R&D Focus, R&D Insight, IDdb/Thomson Pharma, Integrity.

比較したのは、カバー範囲、データ内容、アップデートなど。

☆IntegrityではPreclinicalが多かった（特許が多い）。

☆Pharmaprojectsはメカニズムサーチとターゲットサーチを行わないと、抜けがある。

☆各DBでインデックスの仕方が違う。

☆一つのDB使用では、20～40％しか治験薬を見つけられないので、2つ以上の利用を薦める。特に、HER2 Inhibitorのようなものは多くのDB利用をした方がよい。

## 6．おわりに

筆者は2004年からSLAのAnnual　Conferenceに毎年参加しているが、参加者が年々増えており、展示ブースも毎回盛会である。今回、会場で最初に知ったニュースはDialogがThomsonからProquestに移るという、情報ベンダーの再編成の動きであった。日本への影響はわからないが、アメリカ、ヨーロッパの情報産業やインフォプロの生々しい情報が収集できるのもこの年会である。

SLAは来年100周年を迎えるにあたり、すでに色々な活動が企画されている。最近はグローバルな組織にもなってきており、アジア諸国からの参加も増えてきている。日本のインフォプロも会社が国際化されるに伴って、国際的なインフォプロとしてのスキルや活動が求められてくるであろう。IMICもグローバルな情報収集を行うと共に、研修生を送り、そのスキルを向上させて行きたいと考える。

### 文献


1）佐藤京子：SLA 2004 Annual Conference参加印象記. あいみっく，Vol.25, No.2: 26-30, 2004

2）佐藤京子、北野若葉、田仲清道：SLA2006 Annual Conference参加印象記、あいみっく, Vol.27, 合併号, 2006

3）葉山和美: SLA2006 Annual Conference参加報告、びぶろす-Biblos, 平成19年10月号（電子化38号）, 2007

# あいみっくだより
# 「大阪分室」のご紹介

（財）国際医学情報センター 大阪分室　**大谷　由香**

## 1．はじめに

突然ですが、大阪市中央区に位置する「平野町」という地名をご存知でしょうか？

大阪分室は、その平野町の一角にある小さなオフィスです。ちょっとした会話ならオフィス内に届き渡ってしまうほどの。

今回は、そんな「大阪分室」をご紹介いたします。

## 2．どんな場所にあるの？

今から23年前の1985年に分室は開設されました。それ以来、何度かの移転を経て、今年2月より、ここ平野町で落ち着くに至りました。

古くより「船場」と呼ばれるこの界隈は、まさに大阪の中心そのものといえる場所でした。その起源は、太閤豊臣秀吉の時代にまで遡ります。船場は、1583年に大阪城の城下町として形作られたのを始まりとし、京都伏見や堺といった所より多くの商人が集められ、大阪の経済や文化の中心地として発展し続けた場所でした。その歴史ある船場の中に、平野町は、そして大阪分室は存在しています。そのすぐお隣には言わずと知れたくすりの町「道修町（どしょうまち）」があります。こちらは、ご存知の方も多くいらっしゃるのではないでしょうか。江戸時代より「薬種商」が軒を連ね、今なお、製薬企業をはじめ医学・医療に係わる数多くの会社が残る町として有名ですね。

実は、そんな商いの町・船場（商家）の間で大切にされ続けてきたものがあります。それが、「船場言葉」です。今となってはもう、その言葉を正確に話せる人はほとんどいなくなってしまったそうですが、ここで愛された言葉はかつて、やわらかく丁寧で、そして日本一美しいと称されたそうです（現在の大阪弁に対する評価とは正反対のようですね…）。その中で、いかにもこの地らしいなぁと感じる言葉を見つけました。

「おいでやす。」この言葉です。

標準語の「いらっしゃいませ。」に言い換えると分かりやすいですね。そう、ここは商いの町。店を信用して足を運んでくださるお客様はとても大切な存在だったのです。「ようこそお越しくださいました。」という心遣いが込められているのですね。

大阪を訪れる機会に恵まれた方は是非、船場界隈をゆっくり歩いてみてください。今、この辺りは、現代的な高層ビルが立並ぶオフィス街となっています。しかしながら、そのビルの合間に目を向けてみると、こっそりと佇むいくつかの碑や今なお生きる様々な名建築の姿を通して、太閤さんの時代より多くの人たちによって創造されてきた「大坂」を垣間見ることが出来ますよ。例えば、IMICに縁のある福沢諭吉（現慶応義塾大学創始者）も学んだ「適塾（緒方洪庵の私塾）」や、与謝野晶子が与謝野鉄幹と出会い・恋をしたという「平井旅館」跡地を訪れてみる。そんな散策はいかがですか？

## 3．どんな仕事をしているの？

現在ここ大阪分室では、10名のスタッフが協力し、声を掛け合いながら、文献複写サービスに係る業務を中心に行っております。また、IMICの様々なサービスを皆様にご利用戴けるよう渉外活動も行っております。

まずは、文献複写サービスについて。

大阪分室より複写文献をお届けしているのは、主に名古屋以西地区にお住まいの方々が対象となっております。お申込みいただいた文献は全て、大阪分室スタッフが複写物全ページに目を通し、内容確認を行った上で皆様へお届けしておりますので、ご安心下さい。

また、IMICならではの医学・医療情報に関するサービス（安全性受託、翻訳業務等）を多くの方々にご利用いただけるよう、担当者による渉外活動を日々行っております。

## 4．最後に

いつもIMICのサービスをご利用戴いております皆様へ、本誌面をお借りしてお礼申し上げます。「やっぱり医学情報はIMICから。」というお言葉を頂ける様な機関であり続けるよう、これからも励んで参ります。今後とも当センター並びに、大阪分室をどうぞよろしくお願いいたします。

## 参考文献


1) 大阪町名研究会編：大阪の町名－大坂三郷から東西南北四区へ－．大阪．清文堂出版．1977.
2) 角川日本地名大辞典編纂委員会：角川日本地名大辞典27大阪府．東京．角川書店．1983.
3) 三善貞司編：大阪史跡辞典．大阪．清文堂出版．1986.
4) むかしのことば4．船場のことば・大阪のことば．言語生活．東京．筑摩書房．1973;259:88-95.

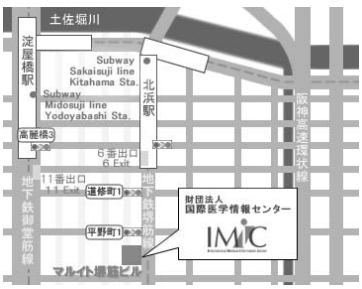
後列左より：澤田さん、大谷さん、山田さん

前列中央：加藤室長

大阪分室スタッフのみなさん

## INFORMATION

文献複写、その他各種サービスに関するお問い合わせ・ご要望がございましたら、
大阪分室まで是非お寄せください。お待ちしております。
TEL: 06-6203-6646もしくはE-mail: osaka@imic.or.jp




大阪市中央区平野町2丁目2番13号　マルイト堺筋ビル 10階

**最寄り駅からのアクセス：**

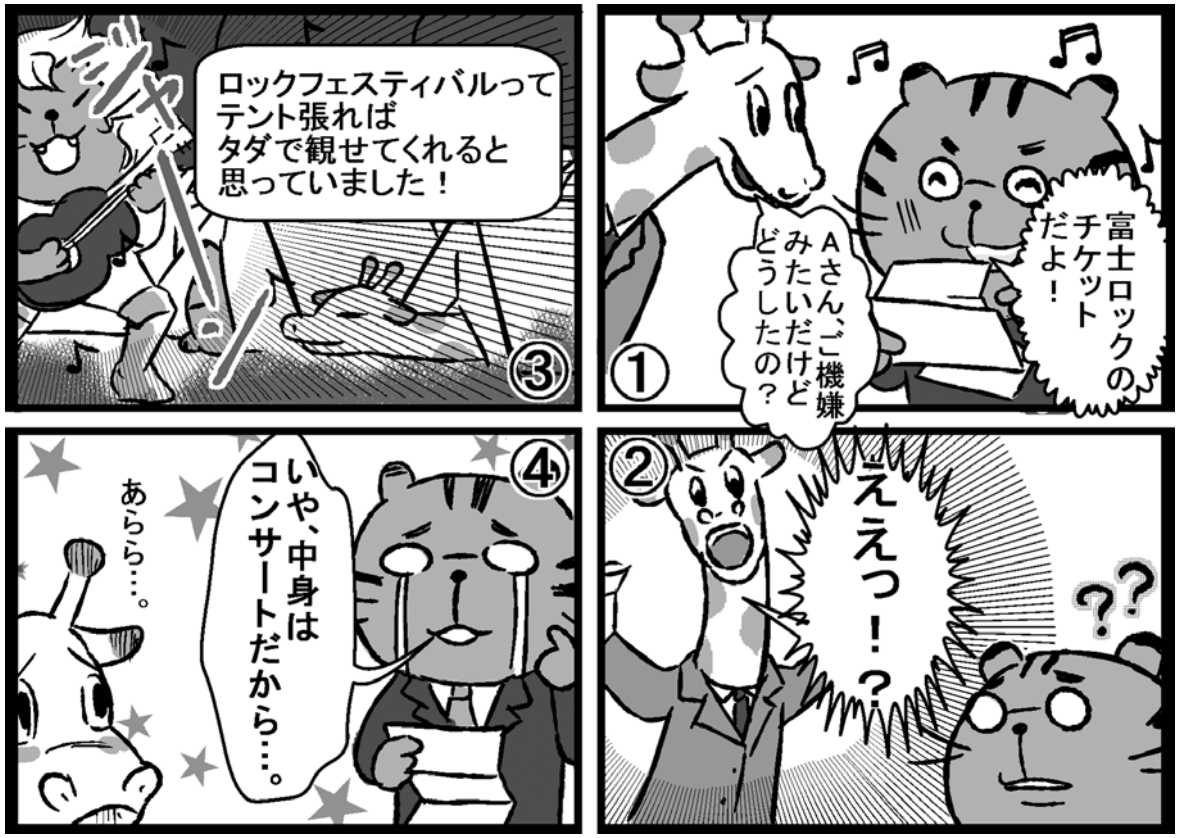
・大阪市営地下鉄堺筋線 北浜駅 6番出口から徒歩3分
・大阪市営地下鉄御堂筋線 淀屋橋駅 11番出口から徒歩10分

**Access from the nearby stations :**

・3 min. walk from Kitahama Sta.(Shiei Sakaisuji Line)Exit 6
・10 min. walk from Yodoyabashi Sta. (Shiei Midosuji Line) Exit 11.

# あいみっく図鑑

作・絵
A. K.




編集後記

■ただいま諸事情によりあいみっくの発刊を他の編集委員にお任せしている状態で、編集後記を書くのも憚られるのですが、この場を借りて他の編集委員に改めて御礼を申し上げます。
さて、毎回あいみっくの発刊後編集部員で打ち上げに行きます。お酒とお肉が好きな編集部員の過去の打ち上げは、焼肉、しゃぶしゃぶの飲み放題つきと肉々しいのですが、前回の打ち上げもまた焼肉でした。何だかアグレッシブです。今回のお店はパンダ編集部員行きつけの韓国料理屋オ●二食堂。編集部員の出没率が高いおなじみの某路線沿いにあります。私たちは飲み放題つきのコースを予約していましたが、お店のメニューは豊富でどれも美味しそう。「足りなかったら追加注文しよう！」なんて余裕もありました。その後大阪並みの食い倒れになるとも知らず・・・。次々と運ばれてくる大皿のチャプチェとチヂミ、お肉、キムチの盛り合わせ、ユッケ、ナムルの盛り合わせ、サラダ、大盛りのアイスクリーム・・・と2卓をくっ付けたテーブルはお皿でいっぱいになり、食べる人には大感激のボリューム。日本のお店にありがちな「もう少し量が欲しい・・・」とは違い、部員5名とＡＫ画伯の6人部隊にもかかわらず、あまりの量にKO状態の部員が続出し、お店には申し訳ないですがたくさん残してしまいました。そこでテイクアウトができたのでチヂミを詰めてもらったのですが、なんと韓国のりのお土産つき。どこまで太っ腹なんだ！と部員一同感激。店員さんに結構ワガママなお願いをしていたにもかかわらず、店員さんは親切でお腹もココロも満足でした。みなさんも是非行ってみてください。（コッカースパニエル）

■北京オリンピックの話題でもちきりの最近、テレビでは北京市内の様子を目にすることが多くなりました。「発展したのねぇ」と感慨深くなるのは、14年前のひと夏を北京で過ごしていたからです。大学で第二外国語に中国語を選択した縁で、2か月ほど交換留学生として北京大学の四十八号楼という寮で生活していました。大学は広く、構内に職員の住宅や病院もあり、小さな町のようでした。学食で3食をとり、朝食には包子、スイカを食べていました。授業は中国語でついていくのが大変でしたが、生活はとても楽しかったです。街の食堂で「ウーロン茶」と頼むと「そんなものはない」と言われて、実は中国人は飲んでいないのか？と不思議に思ったこともありました。（そして2カ月の間、一度もウーロン茶を見ることはありませんでした）当時日本人はお金持ち、という印象があったようで、王府井などにでかけると、日本人とわかるやいなや値段を釣り上げる店員に対し、すかさず「我是学生、没有銭（私は学生、お金ないよ）」と応じて駆け引きに成功したこと、帰りの飛行機でいつも利用していたのは白タクシーだった、と知って驚いたこと等々。街は雑然としていて、高速道路では隣のレーンに箪笥をたくさん積んだ自転車を漕ぐ青年がいたり、その後ろには野菜を積んだ荷台を引く馬がいたり（何でもアリ）な雰囲気が好きでした。いまはもっと洗練されて、みんなお洒落さんになっているようですが、あの街の放つエネルギー自体は変わっていないのだろうな、とテレビに映る北京の街をみて思いました。すっかり大人になった今、あの街にいったらまた違う発見がありそうな気がします。（カピバラ）

# （財）国際医学情報センター　サービスのご案内

（財）国際医学情報センターは慶應義塾大学医学情報センター（北里記念医学図書館）を母体として昭和47年に発足した財団です。医・薬学分野の研究・臨床・教育を情報面でサポートするために内外の医・薬学情報を的確に収集・分析し、迅速に提供することを目的としています。
医学・薬学を中心とした科学技術、学会・研究会、医薬品の副作用などの専門情報を収集し企業や、病院・研究機関へ提供しています。またインターネットなどを通じて一般の方にもわかりやすいがん、疫学に関する情報を提供しています。
昨今では医薬品、医療機器に関する安全性情報の提供も充実させております。また、学会事務代行サービスや診療ガイドライン作成支援、EBM支援なども行っております。

## Pharmacovigilance

### ■ 受託安全確保業務
GVP省令に定められた安全管理情報のうち、「学会報告、文献報告その他の研究報告に関する情報」を収集し、安全確保業務をサポートするサービスです。

### ■ Medical Device Alert
医療機器製品の安全性（不具合）情報のみならず、レギュレーション情報、有効性までカバーする改正薬事法対応の市販後安全性情報サービス。

### ■ SELIMIC Web
SELIMIC　Webは、医薬学術誌の採択範囲を国内最大級にカバーする医薬品副作用文献データベースです。

### ■ SELIMIC Web Alert
大衆薬(OTC)のGVPに対応した安全性情報をご提供するサービス。

### ■ SELIMIC-Alert（国内医薬品副作用速報サービス）
医薬品の安全性に関する国内文献を速報（文献複写）でお届けするサービスです

### ■ 生物由来製品感染症速報サービス
改正薬事法の「生物由来製品」に対する規制に対応したサービスです。

## Document Supply & Literature Search

### ■ 文献複写サービス
医学・薬学文献の複写を承ります。IMICおよび提携図書館所蔵資料の逐次刊行物（雑誌）、各種学会研究会抄録・プログラム集、単行本などの複写物をリーズナブルな料金でスピーディにお届けします。

### ■ 文献検索サービス（データベース検索・カレント調査）
医学・薬学分野の特定主題や研究者の著作（論文）について、国内外の各種データベースを利用して適切な文献情報（論題、著者名、雑誌名、キーワード、抄録など）をリスト形式で提供するサービスです。

## Translation & Revision

### ■ 翻訳:「できるだけ迅速」に「正確で適切な文章に訳す」
医学・薬学に関する学術論文、雑誌記事、抄録、表題、通信文。カルテなど、あらゆる資料の翻訳を承ります。和文英訳は、English native speakerによるチェックを経て納品いたします。

### ■　英文校正:「正確で適切な」文章を「生きた」英語として伝えるために
外国雑誌や国内欧文誌に投稿するための原著論文、学会抄録、スピーチ原稿、スライド、letters to the editorなどの英文原稿の「英文校正」を承ります。豊富な専門知識を持つEnglish native speakerが校正を行います。

## ハンドサーチサービス

### ■ 国内医学文献速報サービス
医学一般（医薬品以外）を主題とした国内文献を速報（文献複写）でお届けするサービスです。

### ■ 国内医薬品文献速報サービス
ご指定の医薬品についての国内文献の速報（文献複写）をお届けするサービスです。

## データベース開発支援サービス

### ■ 社内データベース開発支援サービス
的確な検索から始まり文献の入手、抄録作成、索引語付与、そして全文翻訳まで全て承ることが可能です。

### ■ 抄録作成・検索語（キーワード）付与サービス
各言語から抄録を作成致します。日本語から英語抄録の作成も可能です。

### ■ 医薬品の適正使用情報作成サービス
医薬品の適正使用情報作成サービスは「くすりのしおり」「患者向け医薬品ガイド」等の適正使用情報を作成するサービスです。

## 学会・研究支援サービス

### ■ 医学・薬学学会のサポート
医学系学会の運営を円滑に行えるように事務局代行、学会誌編集などのサポートを承ります。

### ■ EBM支援サービス
ガイドライン作成の支援など、経験豊かなスタッフがサポートいたします。

## 出版物のご案内

### ■ SELMIC国内医薬品副作用文献集（隔週）
医薬品の安全性に関する国内情報です。賛助会員のお客様は、内容をこのホームページで検索することが可能です（無料認証を配付しています）。

### ■ 医学会・研究会開催案内(季刊)
高い網羅性でご評価いただいております。

財団法人国際医学情報センター
http://www.imic.or.jp
お問合せ電話番号
渉　　外 :03-5361-7094
大阪分室 :06-6203-6646