あいみっく

31(1) 2010

CONTENTS

Editorial
レギュラトリーサイエンスと科学行政 …… 土井 脩 1

年間シリーズ 医療再生
血小板の再生医療（輸血医療への挑戦） …… 高山直也 2

連載 論文発表の倫理⑦
ゴースト・オーサーシップの広がり …… 山崎茂明 7

医学統計学シリーズ 第12回
Rを用いたシミュレーションによるサンプルサイズの算出 …… 森實敏夫 11

IMICだより …… 16

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

表紙写真

メジロはスズメの仲間で、渡り鳥でもないのに不思議と梅・桜の季節にしか見かけません。
実はスズメの毛が生え変わって、春色のコートを羽織っているのかもしれません。

あいみっく Vol.31-1

発行日　2010年3月1日

発行人　相川　直樹

編集人　「あいみっく」編集委員会　編集長　加藤　均、糸川 麻由、田子智香子、林　拓也、柳野 明子、

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

レギュラトリーサイエンスと科学行政

財団法人 日本公定書協会 理事長　土井　脩
(Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan : PMRJ)

近年医薬関係者の間で注目されているレギュラトリーサイエンスは、1987年に国立衛生試験所（現国立医薬品食品衛生研究所）の内山充所長（現日本公定書協会名誉会長）が世界に先駆けて提唱したものである。「評価科学」、「規制科学」、「行政科学」等と訳されているが、その本来の趣旨からみて、「評価科学」が最もその理念に近いといえる。

医薬品や食品、原子力等の安全性や有効性評価などを社会や人間との調和という、通常の科学では評価要素たりえない事項を加えて、総合的・科学的に評価する科学である。特に薬事分野における有用性が注目されている。たとえば、ゼロリスクや1＋1＝2に限りなく固執した医薬品評価や、副作用のある医薬品は認めないとの評価を行うことが如何に現実離れしているかは明らかである。

実際の医薬品の開発、製造、審査、安全対策等の各場面では、常に1＋1が2以外の場合の評価が求められている。単に個人の経験だけに基づいた可否の判断がなされるならば、社会や国民を危険にさらす恐れがある。

過去の研究や経験はきちんとした科学的評価を経て共通したマニュアルやガイドラインへ、基準などへと成熟していく。近年進歩の著しい先端医療技術分野についても、多くの試みや経験が積み重ねられて、ガイドラインなどの形でまとめられ、開発や科学的評価の路へと導かれていく。

このような科学と社会との接点、科学と人間との調和の路をめざすレギュラトリーサイエンスの視点がないならば、良かれと考えて開発された新しい科学技術が人間の役に立たないどころか社会に害を及ぼす可能性もあることは過去のいろいろな失敗の歴史が示している。

レギュラトリーサイエンスは医薬品や医療機器の開発を促進する重要な手段であるとともに、承認後においても、常に科学と社会との調和の観点から、患者への最適な治療手段の提供につながるものである。

いわばレギュラトリーサイエンスは、薬事関係者にとっては空気のような存在であり、毎日知らず知らずのうちにそれを考え実行しているわけである。安全対策においてもデータに基づく科学的評価が国際的に求められてきており、更には、開発から審査、市販後まで一貫した医薬品のライフサイクルマネジメントが求められている。これこそがレギュラトリーサイエンスそのものである。

日本公定書協会は、わが国におけるレギュラトリーサイエンス発展のため、産官学と協力して微力ながら貢献する所存である。

血小板の再生医療
（輸血医療への挑戦）

高山 直也[1)]、江藤 浩之[1)]、中内 啓光[1)]
Naoya Takayama, Koji Eto, Hiromitsu Nakauchi
[1)]東京大学医科学研究所　幹細胞治療研究センター

1．はじめに

再生医療とは、生理的な修復機構では対応できない大きな損傷を受けた臓器や組織を再生する医療である。そのソースとして大別して2つの細胞種が存在する。1つ目は特定の臓器・組織に存在し、自身に必要な細胞を生涯を通じて絶えず供給する役割を担っている体性（組織）幹細胞であり、例えば白血病に対する造血幹細胞移植は最も成功してきた体性幹細胞治療であるといえるが、試験管内での増幅の困難さやドナー不足が今なお問題となっている。

2つ目は着床前初期胚から樹立され試験管内（*in vitro*）の培養条件如何で生体のあらゆる組織に分化が可能な胚性幹細胞（Embryonic Stem cell; ES 細胞）である。試験管内で半永久的に増えるので、ドナー不足問題の解消が期待された。しかし生命の萌芽である胚を破壊して樹立するという倫理的な問題点や、自己の細胞では無いため（HLAが合わないため）、移植の際の拒絶が懸念され、医療への応用の障害になってきた。

しかし近年ヒト誘導型多能性幹（Induced Pluripotent Stem; iPS）細胞が樹立されたことで、倫理的問題点や免疫拒絶を受けない細胞が理論上供給可能となり、臨床応用が現実味を帯びるようになってきた。我々はこれまでにヒト胚性幹（Embryonic Stem; ES）細胞を用いた造血研究に従事してきた。今までの知見をヒトiPS細胞研究に応用することで見えてきた興味深い事象と将来への展望について概説したい。

2．血小板輸血の現状

血小板は生体内のホメオスタシスを保つ為に必須の無核の機能細胞である。各種悪性腫瘍に対する抗がん剤治療、骨髄移植後の致命的な血小板減少、先天性血小板減少症の大量出血時に対しては、血小板輸血が現段階の唯一の対症療法であるが、これらは現在全て献血に依存している[1,2)]。しかも、血小板は赤血球等他の血液細胞と比較すると寿命が最大約7日、献血後の濃厚血小板の使用期間は4日間と短く、相対的な血小板製剤不足が臨床の場で度々経験される[3)]。さらに本邦での献血者の急激な減少（図1）、ウイルス感染症に汚染された献血者の増加も加わることで将来の輸血治療へ不安

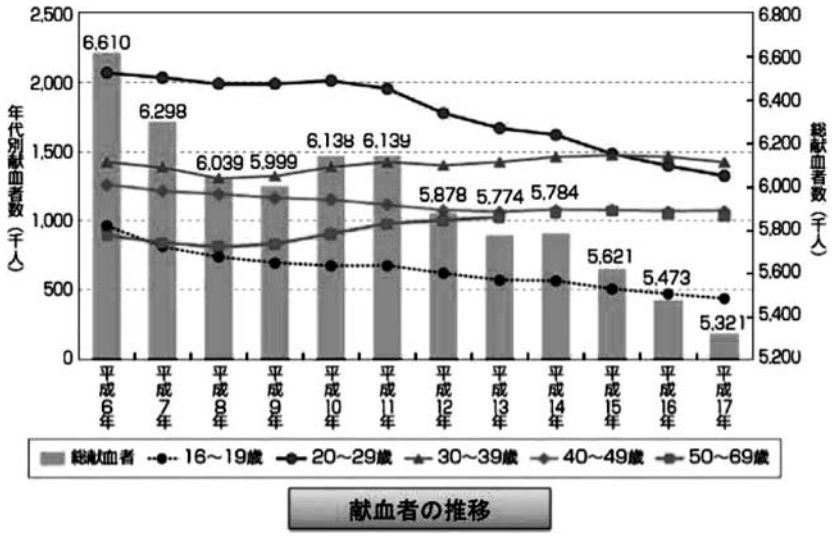

図1　日本における献血者の推移
厚生労働省調査に基づく本邦における献血者の推移。献血者数の急激な減少が現在問題となっている。

が生じ、献血に代わる輸血ソースを開発する研究が求められるようになってきた。

3．試験管内血小板産生の試み

体性幹細胞である造血幹細胞（臍帯血幹細胞）をソースとして血小板を大量に体外産生できる研究も推進されてきたが、造血幹細胞自体の対外増幅法が未だに確立されていない為に実用化研究は進展していない。一方で多能性幹細胞であるES細胞やiPS細胞はソースとして無限に増やすことができるメリットがあり、血小板を含む血液細胞産生のソースとして注目されることとなった。

現在まで論じられている様にES細胞由来の細胞を移植治療のソースとして用いる場合には解決しなければならない問題点が存在する。一つ目は、高い増殖能と多分化能のために、移植細胞にES細胞またはiPS細胞が残存していると将来的に腫瘍化する可能性が懸念される点である[4]。最近ヒトiPS細胞由来の心筋細胞を未分化なiPS細胞と分ける手法が報告された[5]が、この様に移植細胞から残存するES/iPS細胞を除くことが医療応用には不可欠である。血小板の大きな利点は無核の細胞であり、さらに残存する有核細胞を取り除く為に輸血前にフィルターによる有核細胞除去や放射線照射を行うことも可能[6]であることから、生体内投与時にガン化の危険は無いと考えられる。iPS細胞を移植医療へ応用する際の安全性の担保が比較的容易である。

二つ目は、繰り返し血小板輸血を行うと自分と異なるHLAを持つ血小板製剤に感作し、抗血小板抗体を産生してしまう点である。多くの患者は繰り返しの治療により、複数回血小板輸血を受けるのが現状であり、例えば限られた数のES細胞由来の血小板では、早晩血小板（主に血小板膜上のHLA）に対する抗体が産生されてしまう。しかし、自己またはHLAの一致したドナーの体細胞をiPS細胞化すれば、HLA適合の血小板製剤を半永久的に供給可能となるであろう。以上の背景を考慮し、現段階で実現度の高い再生医療として、我々はヒトiPS細胞由来の血小板製剤作製に着手しはじめた。

4．ヒトiPS細胞からのiPS-sacの誘導

昨年我々は様々なサイトカイン、フィーダー細胞の組み合わせを検討し、世界で初めてヒトES細胞から機能を有する血小板の誘導に成功した[7]。この培養系では、血管内皮増殖因子（VEGF）存在下で、C3Hマウスの全胎仔由来の細胞株10T1/2細胞またはOP9細胞との共培養を14-15日間続けると、内皮細胞由来の多胞性の嚢状構造物（ESC-derived sac like structure; ES-Sac）が誘導され、内部には球状の造血前駆細胞が確認できる（図2、3）。血液細胞は発生初期には血管内皮細胞と共通の祖先であるヘマンジオブラストを経て発生することが知られており[8]、ES-sacは血管内皮と血球が同時に発生する初期の造血組織を模倣している可能性がある。

この培養系を用いて皮膚細胞に4つのiPS因子（*OCT3/4*、*SOX2*、*KLF4*、*c-MYC*）、または3つのiPS因子（*OCT3/4*、*SOX2*、*KLF4*）を導入して作製したヒトiPS細胞株計11株から血液細胞への分化誘導を試みたところ、全ての細胞株から内皮細胞のマーカーであるVEGFレセプター2陽性の嚢状構造体iPS-sacが誘導された。これらの内部の造血前駆細胞はメチルセルロース半固形培地上で、好中球、マクロファージ、赤芽球などの血球コロニーを形成し、増殖・分化能の高い造血前駆細胞であることが証明された。

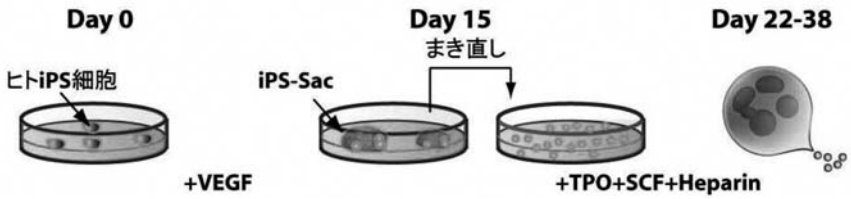

図2
ヒトiPS細胞とFeeder細胞をVEGF存在下で共培養すると、培養14-15日目にiPS-Sacが形成される。
内部の造血前駆細胞をさらにトロンボポエチン（TPO）を含む巨核球増殖因子を加えて培養すると巨核球、血小板が確認できる。

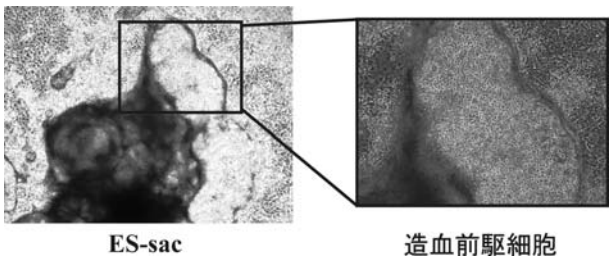

図3　ES-sac
培養14日目のES-sac。内部に増殖能の高い造血前駆細胞が確認できる。

しかし、興味深いことにiPS-sacの誘導効率は細胞株間で異なっており、同一の皮膚細胞由来のiPS細胞株（TkDA3-1, -2, -4, -5, -9, -20）でも大きく異なっていた(図4)。これらの結果から、各iPS細胞株間の分化能力の違いは、iPS因子のゲノムに挿入される場所による影響やiPS細胞として初期化された段階でのエピジェネティックな状態の違いなどが影響していると推察できる。

5．ヒトiPS細胞由来巨核球/血小板の産生

iPS-sac内の造血前駆細胞を新たな10T1/2細胞に播き直し、SCF、TPO、ヘパリン存在下で培養したところ、播き直し後10日目前後に大型の血球細胞の増殖が観察でき、さらに一部で血小板放出の一形態とされる胞体突起（プロプレイトレット）[9]を形成する細胞が多数出現した。培養23-24日目（播き直し後8-9日目）に得られる浮遊細胞の約40-60％が成熟巨核球の抗原であるIntegrin αIIb (CD41a)、GPIbα (CD42b)、GP-IX (CD42a)陽性細胞であった（図5）。形態的にも大型で、多核、好塩基性の細胞質を持つ成熟巨核球様の細胞が確認できた(図6)。さらに培養上清中には血小板が放出され、フローサイトメーターを用いて解析したところ、Integrin αIIb（CD41a）、GPIbα (CD42b)、GP-IX (CD42a) などの血小板機能抗原はヒト末梢血由来血小板と同様であった。電子顕微鏡を用いて産生された血小板の内部構造を詳細に観察したところ、ヒト末梢血由来血小板と比較し、やや顆粒は少ないものの、開放管系や微小管構造などは同様に保たれていた（図7）。

次に我々は血小板の機能解析を行った。血小板は刺激を受けるとインテグリンαIIb (CD41a) /β3複合体が活性化型に変化（インサイドアウトシグナル）し、活性化型インテグリンαIIb（CD41a）/β3複合体にフィブリノーゲンが架橋することで血栓が形成されていく。我々は産生されたiPS細胞由来血小板を生理的血小板刺激物質であるADPで刺激後に活性化型インテグリンαIIb (CD41a) /β3複合体に対する抗体（PAC-1抗体）で染色し、フローサイトメーターを用いて解析した。その結果ADPに反応し、PAC-1陽性の血小板が増加し、血小板機能を有していることが証明された（図8）。以上より皮膚細胞からリプログラミング過程を経て誘導されたヒトiPS細胞も機能を有する終末分化した血液細胞へと分化することが示された（Takayamaら投稿中）。

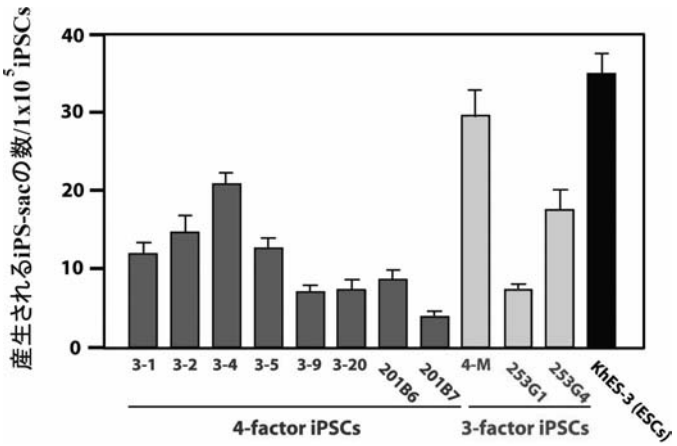

図4　iPS-sacの誘導効率
iPS細胞の分化能にはクローン間で差がある。3-1, 3-2, 3-4, 3-5, 3-9, 3-20株は同一の皮膚由来のiPS細胞である。

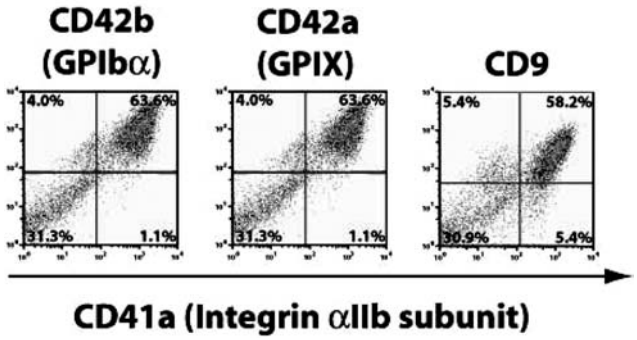

図5　ヒトiPS細胞由来の巨核球
巨核球マーカーであるCD41a陽性かつ、CD42a、CD42b、CD9陽性細胞が50-60％前後産生される。

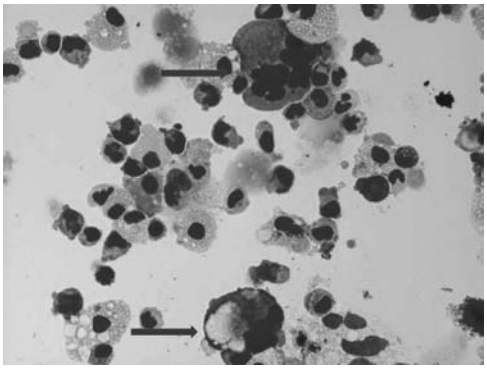

図6　ヒト皮膚iPS細胞由来巨核球
（ギムザ染色像）
大型、多核で好塩基性の細胞質を持つ成熟巨核球が確認できる。

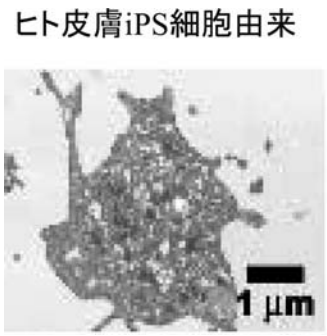

図7　血小板電顕像
顆粒、微小管構造、開放小管系などが観察できる。

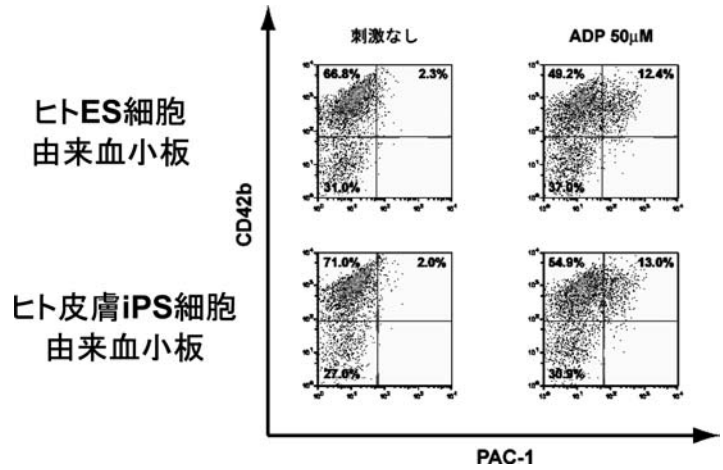

図8　血小板機能解析(インサイドアウトシグナル)
ヒトES細胞由来血小板と同様に、皮膚から作成したiPS由来血小板もADPへの反応性が同様に確認できる。

6．血小板産生効率の良いiPS細胞クローンの選別法

血小板は非常に失活しやすく、保存が難しい。それ故に供給不足に陥りがちである。血小板失活の具体的な機序として、筆者らはES細胞から産生される血小板を37℃で培養を行う過程で、a disintegrin and metalloproteinase（ADAM)ファミリーの中の主に、ADAM17によって血栓形成に重要な分子であるGPIbα, GPV（フォンウィルブランド因子のレセプター）が、さらにはADAM10により血小板の重要なコラーゲン受容体であるGPVIが切断されてしまうことを見いだした。これらの切断は、ADAMが持つメタロプロテアーゼ活性が担っていると考えられる。そこで筆者らは実験的にすべてのメタロプロテアーゼを阻害することができる試薬GM6001を培養液中に加えることで、GPIbα, GPV, GPVIの発現は維持され、止血機能において必須な血小板凝集反応を担うintegrin αIIbβ3 の活性化、細胞進展機能なども正常化することを確認した[10]。同様の処置は、ヒトiPS細胞から血小板を産生させる場合においても有効であった。加えて、通常ヒト血小板を冷却するとGPIbαなどが切断されてしまいその血小板としての機能を失活してしまうが、GM6001前処置を行ったヒト血小板は4℃でも数日間は血小板の機能が保持される事も報告された[11]。本報告および筆者らの結果は、今後様々な改良を加えることで今までは不可能であった血小板の長期保存が凍結法も含めて可能になることを示唆している。

7．おわりに

我々の確立したヒトES細胞及びヒトiPS細胞からの血小板誘導法は、現在の輸血医療が抱える問題点を解決する新たな可能性を提示している。しかし臨床応用に際しては改善すべき点も多い。より効率よく血小板産生を行うことを目指して、現在我々は巨核球を増殖させる転写因子群の強制発現によるスクリーニングを行っている。巨核球前駆細胞レベルで細胞を大量に増やし、その後遺伝子の発現をシャットオフすることで、成熟した巨核球/血小板を得ることは可能であると考えている（図9)。さらに保存のできない血小板でも、その前駆細胞である巨核球であれば凍結保存可能であるかもしれない。こうした研究を通して、臨床へ少しでも還元できるよう日々努力を続けて行きたいと考えている。

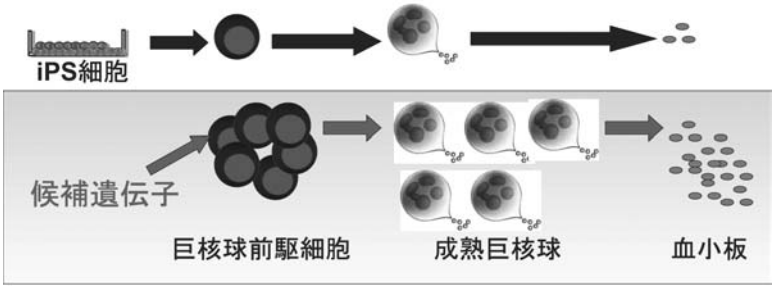

図9　巨核球前駆細胞増殖遺伝子のスクリーニング
血小板産生前の巨核球前駆細胞を遺伝子操作により増殖させ、最終産物である血小板を増加させる。現在は候補遺伝子のスクリーニングを行っている。

8．文献

1) Webb, I.J. & Anderson, K.C. Risks, costs, and alternatives to platelet transfusions. *Leuk Lymphoma* 34, 71-84 (1999).
2) McCullough, J. Current issues with platelet transfusion in patients with cancer. *Semin Hematol* 37, 3-10 (2000).
3) Hoffmeister, K.M. et al. The clearance mechanism of chilled blood platelets. *Cell* 112, 87-97 (2003).
4) Asano, T., Sasaki, K., Kitano, Y., Terao, K. & Hanazono, Y. *In vivo* tumor formation from primate embryonic stem cells. *Methods Mol Biol* 329, 459-67 (2006).
5) Hattori, F. et al. Nongenetic method for purifying stem cell-derived cardiomyocytes. *Nat Methods* 7, 61-6.
6) van der Meer, P.F. & Pietersz, R.N. Gamma irradiation does not affect 7-day storage of platelet concentrates. *Vox Sang* 89, 97-9 (2005).
7) Takayama, N. et al. Generation of functional platelets from human embryonic stem cells *in vitro* via ES-sacs, VEGF-promoted structures that concentrate hematopoietic progenitors. *Blood* 111, 5298-306 (2008).
8) Choi, K., Kennedy, M., Kazarov, A., Papadimitriou, J.C. & Keller, G. A common precursor for hematopoietic and endothelial cells. *Development* 125, 725-32 (1998).
9) Patel, S.R., Hartwig, J.H. & Italiano, J.E., Jr. The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets. *J Clin Invest* 115, 3348-54 (2005).
10) Nishikii, H. et al. Metalloproteinase regulation improves *in vitro* generation of efficacious platelets from mouse embryonic stem cells. *J Exp Med* 205, 1917-27 (2008).
11) Rumjantseva, V. et al. Dual roles for hepatic lectin receptors in the clearance of chilled platelets. *Nat Med* 15, 1273-80 (2009).

9．参考文献

八代嘉美　『iPS細胞～世紀の発見が医療を変える～』平凡社　(2008)

ゴースト・オーサーシップの広がり

あいみっく＊連　載
論文発表の倫理⑦

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．歴史のなかのゴースト・ライティング

科学出版の世界で、オーサーシップへの関心が強まったのは1990年代になってからである。当初は、多数著者やギフト・オーサーシップについて論じられ、ゴースト・オーサーシップが話題になったのは、最近のことである。

ただし、ゴースト・ライティングやゴースト・ライターは、古くから登場している。読み書き能力が低い時代には、代書屋は必要であり、公認のゴースト・ライティングともいえよう。19世紀のフランスの劇作家エドモンド・ロスタンは、17世紀のパリを舞台にした「シラノ・ド・ベルジュラック」で成功を博したが、そこではシラノによるロクサーノへの恋文の代筆が、重要な役割を果たしていた。代筆や代書は、現代でも行われており、オバマ大統領の演説草稿は、大統領の意向を理解した20歳代の専属スピーチ・ライターにより執筆されている。政財界はもとより、エンターテイメントの世界でも、ゴースト・ライティングは、広く行われている。文学修行中のライターが、著名人やスター本の代作を行うのは、よくある事例であろう。職業としてのゴースト・ライティングは、中世以来しっかりと定着している。

オーサーシップへのこだわりは、歴史的に考えると、近年の科学発表をめぐる状況とでは、異なっていたのだろうか。初期の学術雑誌では無著者（anonymous）の記事も多く、意図的な匿名記事も掲載された。実際の著者はインフォーマルに認識されていたが、著作を教会や権力者にささげ彼らの名で出版することもあった[1)]。また、先取権や公表に執着しない研究家もいた。18・19世紀のイギリスの偉大な物理学者として科学史に記されたヘンリー・キャヴェンディッシュは、優れた実験成果を一切公表しなかった。「彼は公表するために論文を書き上げることはしなかった。要するに、彼は自分以外の世界にほとんど関心をもたず、自分だけが楽しむために科学知識を追求していたにちがいない」とZimanは述べていた[2)]。昇進やより良いポストといった圧力や、産学連携による研究の商業化などが、研究活動を進めるインセンティブではなく、未知なる世界の解明という知的好奇心が研究を支えていた時代とでは、オーサーシップへの執着は違っているだろう。近代の研究者でも、オーサーシップを放棄し、レポートや実験結果に名前を入れない事例もある。米国における原水爆開発などの軍事研究に参加した研究者は、“Publish or perish"に示されたプレッシャーに悩むことはなく、研究資金への心配もせず、与えられた課題に「自由に取り組める」と述べていた[3)]。

大学を舞台に考えると、学生の試験レポートの代作サービスや、博士学位論文のゴースト・ライティングも存在し、ディプロマ・ミルと呼ばれている博士学位を販売している機関もある。日本の大学教員にも、海外のディプロマ・ミルから学位を得て、昇進や箔付けに活用している人もいる。ゴースト・ライティングは、社会のさまざまな場面で存在している。

2．ゴーストからの誘い

医学出版の世界では、製薬企業の主導する臨床試験の発表や、薬剤の広報、広告、マーケティングなどの場面で、ライターが編集や執筆で活躍している。1988年にバーゼルで開催された第3回のEuropean Association of Science Editors（EASE）会議に参加し、初めての国際会議で口頭発表をした際、どのような人々が集まっているのか気になった。主要なグループは3つであった。第一は、研究者として学協会誌の編集を行っているグループ、第二は、大手商業出版社や大規模学会の専属編集者グループ、そして第三がフリーランスの編集者グループであった。会議では、テーマ別の会合とともにフリーランスの編集者のビジネス・ミーティングも開催されていた。このフリーランスの編集者については、会議に参加するまでほとんど知らなかった。その後、American Medical Writers Associationや、European Medical Writers Associationの存在を知り、会員はフリーランスを含め、製薬産業とその関連企業で"Biomedical communications"サービスに従事するライターや編集者が参加している。そのなかには、研究者や多忙な医師の論文執筆を支援する種々のサービスも存在している。

ハーバード大学公衆衛生校のBrennan博士は、論説記事を執筆して欲しいという電話を受けた[4,5]。製薬企業から販売促進を委託されたマーケティング会社からのものであり、内容を確認すると「専門のライターの原稿に少し訂正があれば書き加えればよく、ほとんど何もせずに2500ドルが得られる」というものであった。電話後、マーケティング会社から会社の概要を示す資料とともに、何編かの論説記事や論文のコピーがサンプルとして送られてきた。論説記事は査読システムのない雑誌に掲載されたものが多く、謝辞欄には製薬企業の記載はなかった。査読雑誌に掲載された臨床試験論文では、製薬企業への謝辞が記載されていた。博士は、謝辞の意味を、企業に助成された臨床試験と理解していたが、論文の執筆についてもマーケティング会社のライターが受託したものであることに気がついた。これは、公正で信頼されるべき医学の論説記事が、企業名を隠した広告宣伝になっている現実を示しており、不適切なゴースト・ライティングが公然と行われていることを示唆するものであった。

ゴースト・ライティングは、製薬企業と学術機関・研究者との関係性のなかで論じられ、透明性に価値をおいた視点から検討されるべきである

3．ゴースト・オーサーシップの実態

逸話的な事例の提示から、定量的な調査データをもとにしたゴースト・オーサーシップについての本格的な討議が、1998年にJAMA誌編集委員であるFlanaginらにより発表された[6]。調査方法は大規模なアンケート調査であり、1996年の6誌に発表した1179名の連絡責任著者（コレスポンディング・オーサー）を対象に、名誉の著者（honorary author）とゴースト・オーサーが共著者メンバーに入っているか質問したものである。809名から回答を得ることができ、回答率は69%という高率であった。調査対象とした雑誌は、Annals of Internal Medicine、JAMA、New England Journal of Medicineの3つの総合医学雑誌と、American Journal of Cardiology、American Journal of Medicine、American Journal of the Obstetrics and Gynecologyの3つの小規模専門誌であり、いずれも著名な一流誌とみなされている。これまで、定量的な調査結果が示されることのなかったゴースト・オーサーシップの実態がこの調査で明らかにされた。ゴースト・オーサーを含む6誌の平均記事比率は、11%を示していた。厳しい編集姿勢のNew England誌は16%と最も高い比率であり、Annals of Internal Medicine誌が15%で続いていた。論文発表にあたり実際に著者に値する寄与をしたにもかかわらず、共著者にリストされないゴースト・オーサーが高い比率で見出された。ピアレビューによる採択率が10%を切るような一流誌で、これだけの高い比率は驚きであり、ギフト・オーサーシップにあたる名誉の著者だけでなく、意図的に除外された著者の存在が明らかにされた。1985年にICMJEがオーサーシップ声明を公表し、1989年にはJAMA誌で論文への寄与内容を明記する「著者同意書」が採用され、90年代後半にはコントリビュータシップの議論をへて理解が深められたが、現実は改善されてはいなかったのである。

JAMA編集者であるFlanaginの1996年調査の追試が、対象誌を少し変更して2008年になされ、2009年にバンクーバーで開催されたInternational Congress on Peer Review and Biomedical Publication（http://www.ama-assn.org/public/peer/program_2009.pdf）で発表された。調査対象誌は、Annals of Internal Medicine, JAMA, Lancet, Nature Medicine, New England Journal of Medicine, PLoS Medicineの6誌であり、JCR(Journal Citation Reports)の総合医学分野でのインパクト・ファクターランク上位誌から選択された。回答率は70%で、630名の連絡責任著者から有効な回答をオンラインで収集した。ゴースト・オーサーが含まれた論文は8%であった。1996年調査では11%であり、減少していたが、依然として注意が必要である。論文の記事種から見ると、レビューで6%、論説記事で5%であったが、研究論文では12%と高い結果が出た（表1）。

会議では関心を呼んだトピックスであったことが、直後のBMJ誌のニュース記事[7]や、Nature誌のニュース[8]から知ることができた。BMJ誌では、調査結果が自己申告方式で回答されたものであり、ゴースト・オーサーの混入は低く見積もられていると警告していた。これら二つの調査を主導したJAMA編集委員のFlanaginは、「私たちが重大な関心を示してこなかったのは事実である」と自戒していた。Natureの記事では、「医学界の内部にまだゴーストが存在している」という表題のもとで、新薬をめぐる論文発表にあたり、自社のライターが共著者や謝辞にあげられることなく、執筆に強く関与している現状を紹介していた。1990年代から2000年代初めに、企業はGood Publication Practice(GPP)を標榜し透明性を高める方針に方向転換していると述べてい

表1．名誉のオーサーシップとゴースト・オーサーシップの主要医学誌における出現比率

調査対象年	有効回答数 連絡責任著者	回答率	名誉の著者を含む	ゴースト・オーサーを含む	名誉とゴーストをともに含む	調査対象誌	ソース
1996	809	69%	19%	11%	2%	Ann Intern Med, JAMA, NEJM, Am J Cardiol, Am J Med, Am J Obstet & Gynecol	Flanagin etal. JAMA 1998
2008	630	70%	21%	8%	2%	Ann Intern Med, JAMA, Lancet, Nat Med, NEJM, PLoS Med	Wislar etal 2009 Int Cogr Peer Review

るが、医学雑誌編集者側は状況が改善されていないとみなしていた。JAMAのRennie委員は、「ゴースト・ライターが関与して書かれた論文はより完璧な結論になる傾向がある」と注意を喚起していた。ゴースト・ライティングを止めさせるための唯一の方法は、学界で尊敬されるような著名人が、彼らが十分な寄与をしていない論文や適切な謝辞が表明されていない論文などに、著者として名前を加えないことであると、Annals of Internal Medicine誌のLaineの言葉を紹介していた。著者の責任も資格も無いにもかかわらず、安易に名前を貸している医学界の著名研究者を批判するものであろう。

ギフト・オーサーシップの一種であるゲスト・オーサーシップ（Guest authorship）の存在も同時に明らかに示し、ゴースト・ライティングへ責めを一方的に製薬企業に押し付けてはいない。それにしても、ゴースト・オーサーシップが、一流医学雑誌を舞台にこれほど高い比率で存在しているとは予想を超えていた。一般的な医学雑誌では、より高い比率で広まっているかもしれず、社会からの医学雑誌への信頼性を損なう危険さえある。

4．定義を考える

ゴースト・オーサーシップの定義は、「著者の資格がある寄与をしたにもかかわらず、著者としてクレジットされないこと」であり、「研究に寄与しないにもかかわらず、著者として名前が扱われる」ゲスト・オーサーシップが反転したものと考えられる[9]。ゴースト・ライターを利用する理由は、さまざまなケースがあるだろう。執筆すべき研究者が、多忙であったり、論文執筆に慣れていなかったり、英文などの執筆言語が不得意であったりという理由でゴースト・ライターを雇うかもしれない。また、教育目的から大学院生に代筆させ著者に入れないこともあろう。これらは、少なくとも謝辞に記載するのが適切である。ゴースト・ライティングが、公正さの視点から問題になるのは、製薬企業に雇用されたライターや統計専門家により分析・執筆された論文が、彼らの名前は著者欄に記入されず、代わりに実際の寄与の無い著名研究者の名前が入るような事例である。この事例では、寄与内容によるが、著者か謝辞で表記されるべきである。

ゴースト・オーサーシップについての詳しい定義と説明は、AMA Manual of Styleに記載されており、最新版は2007年の10版[10]であるが、原書9版の翻訳[11]を読むことができる。注意すべきは、「ゴースト・ライターは、必ずしもゴースト・オーサーと同一ではない。例えば、研究とその解析に参加していないが、データを与えられ出版のための草稿を求められたライターが存在するだろう」という点である。識別するには難しさもあるが、研究への本質的な寄与と研究への手助けを区別している。1995年に創設されたWorld Association of Medical Editors（WAME）は、「企業によるゴースト・ライティング」について声明を発表している（http://www.wame.org/）。冒頭で、「科学研究に基づき公表された記録の正しさは、科学的な妥当性だけでなくオーサーシップの正直さに依存している。編集者と読者は、著者たちが主導してまとめたのか、ライターからの支援を受けたものであるかにかかわらず、著者たちが記載された研究を行ったと信じ、原稿が正確に研究を反映しているといった信頼を得られる必要がある。論文の主目的が、報知し啓発するよりも特別な利益になるよう読者を説得することにあるとしたら、科学的な記録は歪められてしまう」と述べている。

5．臨床試験結果の発表

2002年のJAMAに、同誌編集者と欧米の研究者との共同調査が、EBM（根拠に基づいた医療）を支える主要な情報源であるThe Cochrane Libraryに掲載されたコクラン･レビューを対象に、名誉のオーサーシップとゴースト・オーサーシップの広がりを明らかにした[12]。一流医学雑誌を対象にした1998年のFlanaginらの調査が、ゴーストや名誉といった適切でないオーサーシップの普及実態を示したが、この2002年調査は、より一層医療の意思決定に資する情報源を対象にしたことに意義がある。1999年1･2号に掲載された577のレビュー記事の責任著者へアンケート調査を行った。362名の責任著者から回答を得、回答率は63％であり、著者総数は913名であった。名誉のオーサーは39％のレビューに広がっており、ゴーストは9％であり、名誉とゴーストをともに持つレビューは2％であった。名誉のオーサーが高い比率であった理由のひとつに、著者の定義を厳格に扱いすぎたとも述べていた。一方、ゴースト・オーサーシップは、9％という調査結果よりも、高くなる可能性があるとしていた。理由は、謝辞であげられた人のなかに、寄与内容から著者に値する人がおり、彼らは著者資格のあるゴースト・オーサーと考えられるからであるとコメントされていた。オーサーシップは、31％が研究グループで決められ、25％が主任研究者により決定されていた。著者の掲載順は、76％が寄与順であった。コクラン共同計画のもとで作成されたEBM実践のためのレビュー記事の信頼性が、オーサーシップの視点から問われた。

企業に主導された臨床試験を舞台にしたゴースト・オーサーシップの現状が、Gøtzscheらにより調査された[13]。ゴースト・オーサーシップが問われる典型的なセッティングである。1994年から1995年に、デンマークのコペンハーゲンとフレデリックスバーグの研究倫理委員会で認可された企業主導による44件のランダム化試験について、その臨床試験が実施される前にまとめられたプロトコールと、試験終了後に執筆された論文を対象に、著者の役割と寄与内容を比較チェックし、

論文発表段階で隠されたゴースト・オーサーを明らかにした。ゴースト・オーサーを含む臨床試験は、75%（33試験）におよび、このゴーストの多くは統計専門家であり31試験で識別され、彼らは臨床試験を主導している企業に雇用されていた。

データの解釈や結論に影響する統計処理に寄与しながら、なぜプロトコールには存在し論文発表時に消えたゴースト・オーサーが、これほどの広がりを持っているのだろうか。この論文を取りあげたBMJのニュース記事[14]で、この調査の中心的な研究者であるGøtzscheの言葉を紹介していた。「ゴースト・オーサーシップは不適切な研究行為のひとつであり、私たちはこの行為が商業目的に仕えるものになっていると信じている」と述べ、さらに「オーサーシップは科学論文の説明責任や信任を保証するものである。もし、オーサーシップが不適切に扱われると、読者が誤った方向に導かれるかもしれない。そして、操作された分析や結論の可能性が増大することになる」と危惧を表明していた。

今回紹介した4つのゴースト・オーサーシップの調査は、一流医学誌、一流総合誌、コクラン・レビュー、臨床試験という異なる背景で行われたが、ゴースト・オーサーシップの広がりの深さが実証された。Good Clinical Practiceから、さらにGood Publication Practice[15]という枠組みで、ゴースト・オーサーシップの問題を位置づけ、雑誌編集者、企業、医師・研究者、そして生物医学情報流通に携わる専門職を含め、医学界全体で取り組む必要がある。

文献・資料

1) Wager E. Authors, ghost, damned lies, and statisticians. PLoS Med 2007; 4: e34.
2) Ziman J（松井巻之助訳）. 社会における科学（上）. 東京：草思社；1981. p.93.
3) Gusterson H. The death of authors of death. In: Biagioli M & Galison P., editors. Scientific Authorship. New York: Routledge; 2003. p.281-307.
4) Brennan TA. Buying editorials. N Engl J Med 2000;331: 673-5.
5) 山崎茂明. EBM時代の総合医学雑誌. EBMジャーナル 2004; 5: 482-9.
6) Flanagin A, Carey LA, Fontanarosa PB, Phillips SG, Pace BP. Lundberg GD, Rennie D. Prevalence of articles with honorary authors and ghost authors in peer-reviewed medical journals. JAMA 1998; 280: 222-4.
7) Godlee F. More than 20% of medical articles have a "guest" author. BMJ 2009; 339: 652-3.
8) Jones N. Ghosts still present in the medical machine. Nature 2009; 461: 325.
9) Jones AH, McLellan F. Ethical Issues in Biomedical Publication. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2000. p.15-7.
10) Iverson C. et al. AMA Manual of Style. 10th ed. New York: Oxford University Press; 2007. p.132.
11) 今西二郎、浦久美子（訳）. 医学英語論文の書き方マニュアル（原書9版）. 京都：共和書院；1999.
12) Mowatt G, Shirran L, Grimshaw JM, Rennie D, Flanagin A, Yank V, MacLennan G, Gøtzsche PC, Bero LA. Prevalence of honorary and ghost authorship in Cochrane reviews. JAMA 2002; 287: 2769-71.
13) Gøtzsche PC, Hrójartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, Chan AW. Ghost authorship in industry-initiated randomised trials. PLoS Med 2007; 4(1): e19.
14) Hargreaves S. Industry funded trials often have ghost authorship. BMJ 2007; 334: 223.
15) Wager E. The promotion of good publication practice. In: Wells F, Farthing M., editors. Fraud and Misconduct in Biomedical Research. 4th ed. London: Royal Society of Medicine Press; 2008. p.89-97.

シリーズ　第12回

Rを用いたシミュレーションによるサンプルサイズの算出

森實　敏夫
Morizane Toshio
国際医療福祉大学　塩谷病院内科

本連載の第1回「偶然によるばらつきとは：論文のデータをシミュレートする」で、平均値と標準偏差が分かっている場合、その集団からのランダムサンプルの平均値がどのような分布をするかを、Microsoft Excelを用いたシミュレーションで知ることができることを紹介した。Personal Computer (PC)が広く使われるIT機器となっている現在、PCによるシミュレーションは統計解析において、有力なツールとなる。前回第11回「Rを用いた項目応答理論による解析の実際」で紹介したRは統計解析用のフリーソフトとして、さまざまな解析に用いることができるが、強力なシミュレーションの関数を備えており、Excelよりも容易にシミュレーションを行うことができる。ここでいうシミュレーションとはモンテカルロ・シミュレーションのことである。

PCを用いたマルコフ連鎖モンテカルロシミュレーションMarkov Chain Monte Carlo (MCMC) simulationはベイズ統計解析で使用され、データを得た際の事後確率分布を求めるのに用いられている。事後確率分布を得るためのアルゴリズムの一つであるGibbs samplerを用いるWin BUGSはフリーソフトであり、広く用いられているが、Rも同様の解析に用いることができる。他にも、市販のソフトも含め、PCによるシミュレーションは統計解析の分野で広く用いられつつある。

今回は、Rを用いていくつかのシミュレーションを行い、サンプルサイズの算出や信頼区間の算出に応用してみたい。Rは The Comprehensive R Archive Network (CRAN)のホームページ(http://cran.r-project.org/)からダウンロードできるが、インストールについては前回を参照されたい。

正規分布に従う母集団からランダムサンプルを得る

サンプルが正規分布に従う場合、その母集団からランダムに抽出したサンプルを得ることを行ってみよう。rnorm（サンプル数, 平均値, 標準偏差）がそのための関数である。たとえば、母集団の平均値が120、標準偏差が10の正規分布に従う場合、ランダムサンプルを100得て、その分布をみる場合、Rでは次のように記述する：

```
> rnd_sample1 = rnorm(100, 120,10)
```

rnd_sample1は任意に定めた変数である。このように記述し、Enterキーを押すと、この変数に100個の値がベクトルとして格納される。ベクトルは、コンピュータ・プログラミングでは、配列に相当し、100個の値が番号が付けられて順番に並んでいるものである。

たとえば、次のように記述して、Enterキーを押すと、このベクトルに格納されている値が100個表示される：

```
< rnd_sample1
 [1]107.99175 115.94839 119.75685 131.01354
      130.74986 136.51626 128.48748
 [8]113.11323 125.73524 111.96516 98.11553
      141.38978 125.29227 119.92777
   途中省略
 [92]  135.50827 123.75773 121.4938
       134.53572 119.71783 109.34538
       128.19721
 [99]  116.20649 104.15110
```

もし、10番目の値を知りたければ、次のように記述する：

```
< rnd _sample1[10]
 [1]    111.9652
```

確かに10番目の値が表示される。

さらに、93番目から97番目までの5個の値を知りたければ、次のように記述する：

```
> rnd_sample1[93:97]
 [1]    123.7577 121.4938 134.5357 119.7178
        109.3454
```

確かに、93番目から97番目までの5個の値が表示されている。

rnd_sample1という変数に平均値120、標準偏差10の正規分布に従う母集団からのランダムサンプルが100個格納されているという意味が理解されたと思う。

この100個のランダムサンプルの分布をヒストグラムで見ることも、hist( )という関数によって、簡単にできる。

記述の仕方は、hist(変数名, xlab=" x軸ラベル", ylab=" y軸ラベル", main=" タイトル")で、さらに、add=TRUEを加えると、前の図に重ねて描画する。また、freq=FALSEを加えると、縦軸が率で表わされる。単に分布を確認するためにヒストグラムを表示するのであれば、hist(変数名)だけで十分である。

それでは、次のように記述してrnd_sample1の分布を見てみよう。より正確に表現するのであれば、rnd_sample1という変数に格納されている100個の値の分布である：

< hist(rnd_sample1)

別ウインドウに図1のようなグラフが表示される。

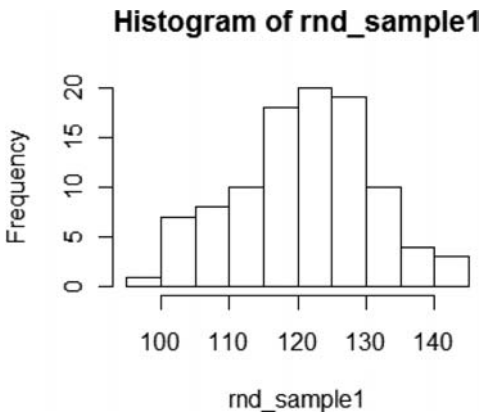

図1. 平均値120、標準偏差10の母集団からのランダムサンプル100個の分布を示すヒストグラム

それでは、これら100個のランダムサンプルの平均値やばらつきについて見てみよう。

まず、summary( )関数である：

```
> summary(rnd_sample1)
   Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
  98.12  114.70  121.30  120.90  127.40  144.60
```

最小値、第1四分位、中央値、平均値、第3四分位、最大値が表示される。

次に、mean( )関数で平均値、sd( )関数で標準偏差を求める：

```
> mean(rnd_sample1)
[1] 120.8771
> sd(rnd_sample1)
[1] 9.7015
```

なお、var( )関数で分散を求めることができる。sqrt(var(rnd_sample1))で標準偏差を求めることもできる。

95%信頼区間は、quantile(変数名, c(0.025, 97.5))で求めることができる。

```
> quantile(rnd_sample1, c(0.025, 0.975))
    2.5%    97.5%
101.8213 139.5924
```

quantile(変数名, c(0.05, 0.95))とすれば、90%信頼区間となる。

以上の検討から、これら100個のランダムサンプルの平均値は母集団の平均値に近似し、標準偏差も母集団の標準偏差に近似していることが分かる

また、ヒストグラムの形からも、いわゆる"釣鐘型"をしており、正規分布に近似しているように見える。

それでは、正規分布に従った分布かどうかをShapiro-Wilk検定で見てみることにする。Rでは関数shapiro.test(変数名)が用意されている。次のように記述する：

```
> shapiro.test(rnd_sample1)
Shapiro-Wilk normality test
data:  rnd_sample1
W = 0.9904, p-value = 0.6943
```

P値が0.6943と0.05よりは大きいので、正規分布に従うということがいえる。

もう一つの同様の関数としてKolmogorov-Smirnov検定用の関数ks.test(変数名, "pnorm", mean=平均値, sd=標準偏差)が用意されており、次のように記述する：

```
> ks.test(rnd_sample1, "pnorm", mean = mean(rnd_sample1), sd = sqrt(var(rnd_sample1)))
One-sample Kolmogorov-Smirnov test

data:  rnd_sample1
D = 0.0636, p-value = 0.8128
alternative hypothesis: two-sided
```

この検定でも、P値は0.8128なので有意とは言えず、正規分布に従うと判定することができる。これら2つの検定は、帰無仮説が「正規分布に従う」なので、それを棄却できなければ、正規分布に従うと言える。

以上の試行から、ランダムサンプルであれば、①その平均値と標準偏差は母集団の平均値と標準偏差に近似するということ、②母集団が正規分布に従う場合、ランダムサンプルも正規分布に従うということ、が示された。

サンプルの平均値の分布

それでは、それぞれのサンプルの値ではなく、サンプルの平均値の分布がどうなるかをシミュレーションしてみよう。上記のごとく、たとえば、100個のランダムサンプルを1回抽出して、その平均値を算出することを多数繰り返し、その多数の平均値の分布を見ればよいということになる。

Rには繰り返しの関数として、replicate(回数,

expression, simplify=TRUE)という関数がある。expressionを回数分実行し、ベクトルに収めるということを実行してくれる。たとえば、平均値120、標準偏差10の正規分布に従う母集団から100個のランダムサンプルを得て、その平均値を算出し、それを1万回繰り返し、変数m_distに格納することを行うには次のように記述する。ここでは、平均値、標準偏差、サンプルサイズ、回数をそれぞれm, s, n, kという変数にいったん代入してから計算を実行している：

```
> m = 120
> s = 10
> n = 100
> k = 10000
> m_dist = replicate(k, mean(rnorm(n, m, s)))
```

これで、ランダムサンプル100個の平均値10000個が変数m_distにベクトルとして格納された。

summary( )関数でその10000個の値の平均値などを見てみよう：

```
> summary(m_dist)
 Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max.
 116.2 119.3 120.0 120.0 120.7 123.9
```

さらに、10000個の値の標準偏差は：

```
> sd(m_dist)
[1]  0.9996989
```

すなわち、標準偏差は小数点以下4桁目で四捨五入すると、1.000となる。

さて、ここで1つの平均値は100個のサンプルから算出した。すなわち、n=100のランダムサンプルの平均値である。母集団が正規分布に従い、平均値μ、標準偏差σの場合、n=100のサンプルの平均値は、平均値μ、標準偏差$\sigma/\sqrt{n}$の正規分布に従うという中心極限定理が正しいことがここで示された。すなわち、$s/\sqrt{n} = 10/\sqrt{100} = 10/10 = 1$となり、上記の標準偏差値と一致する。平均値も120であるから、母集団の平均値 = mの値と一致している。

それでは、100個のサンプルの平均値の95％信頼区間を算出してみよう。上記のごとく関数quantile( )を用いて：

```
> quantile(m_dist,c(0.025,0.975))
    2.5%    97.5%
118.0255 121.9067
```

したがって、平均値120、標準偏差10の母集団から100個のランダムサンプルを得て、平均値を求めた場合、95％の場合は、118～122の範囲の値が得られるということが分かる。上記のごとく、100個のランダムサンプルの平均値は平均値120、標準偏差1の正規分布に従うので、正規分布の曲線下の面積が0.95となる範囲は1.96×標準偏差=1.96×1 = 1.96なので、120±1.96 ≒ 120±2.0となる。すなわち、118～122となり、上記の値と一致する。

実際には、1つの研究では100個のサンプルを1回だけ調べることしかできないので、そのサンプルの平均値と標準偏差の値を母集団の平均値と標準偏差の近似値として用いて、サンプルの標準偏差s、サンプルサイズnとすると、$1.96 \times s/\sqrt{n}$の計算を行って、95％信頼区間を求めることが行われる。$s/\sqrt{n}$はいわゆる標準誤差（Standard error, SE）と呼ばれている。すでに述べたように、サンプルの平均値と標準偏差はサンプルサイズが大きければ、母集団の平均値と標準偏差に近似するので、これが可能となる。

それでは、これら1万個の平均値の分布をヒストグラムで見てみよう。

```
> hist(m_dist)
```

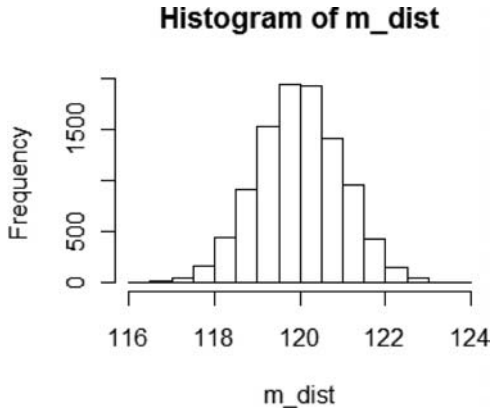

図2．平均値120、標準偏差10の母集団からのランダムサンプル100個の平均値の分布を示すヒストグラム

図1と比べると、左右対称の釣鐘形で正規分布に従うことは見てとれるが、横軸はより狭い範囲に分布していることが分かる。なお、平均値の値が1万個あるので、Rではshapiro.test( )を実行することはできない（最大5000個まで）。

単一群のサンプルサイズの算出

ある分布が想定される1つの母集団から1つの群をランダムサンプルとして抽出する場合に、サンプルサイズをどれくらいにするかによって、データの精度が決まってくる。上記の例のように、平均値μ=120、標準偏差σ=10の母集団の場合、100症例のサンプルサイズであれば、平均値は120±2の範囲に95％の確率で入ることになるので、かなり精度の高いデータが得られる。この場合、本当の平均値、すなわち母集団の平均値からずれても、そのずれが最大2までは許容してもよいということであれば、100症例のサンプルサイズで調査をすればよいことになる。この、2という値は最大過誤(E)とよばれ、サンプルの平均値が(1-α)100％の範囲に入るようにするためのサンプルサイズは次の式で算出される：

$$n = \frac{Z^2_{\alpha/2}\,\sigma^2}{E^2} \qquad \text{式（1）}$$

この式は次の式から展開したものである：

$(1-\alpha)100\% = \bar{X} \pm Z_{\alpha/2}\,\sigma/\sqrt{n}$

ここで、たとえば、95％信頼区間であれば、αは0.05となり、$Z_{\alpha/2}$は1.96となる。すなわち、標準正規分布に変換して、0±2SDの範囲にほぼ相当する。$\bar{X}$はサンプルの平均値のことである。したがって、最大過誤は$\mu - \bar{X}$である。

このように、データが連続変数の場合、想定される母集団の標準偏差、最大過誤、そして任意に設定されるα値によって、サンプルサイズを算出することができる。これは、正確度分析Precision Analysisと呼ばれる方法である。実際には、母集団の分布の標準偏差を知ることはできないので、パイロット研究からのサンプルのデータに基づいて想定するしかない。ある程度のサンプルのデータがあれば、その標準偏差の値を母集団の標準偏差として用いればよい。

それでは、式（1）を用いて、E=1.96≒2の場合で、α=0.05、すなわち95％の確率でサンプルの平均値が120±2の範囲に入るサンプルサイズを計算してみよう。

$1.96^2 \times 10^2 / 1.96^2 = 100$

つまり、100症例ということになる。この程度の計算は、普通の計算機でも、Excelでも容易に行うことができる。

そして、これは、上記のシミュレーションで得た結果と同じである。

それでは、Rを用いたシミュレーションで、任意の最大過誤Eを設定し、サンプルサイズを算出するにはどうしたらいいか考えてみよう。平均値mと標準偏差sは固定して、nをある値から1つずつ増加させ、quantile(変数、0.025)の値がm－Eを超えたときのnの値にすればよいと考えられる。これを手作業で行うことも可能であるが、手間がかかる。それではどうしたらよいか?

Rでは自分で関数をテキストファイルとして書いて、それを呼び出して実行させることが可能である。まず、適当なフォルダ名で新しいフォルダを作成する。RのFileメニューから、Change dir...を選び、そのフォルダを作業フォルダに指定する。以下に示す内容をメモ帳などのテキストエディタで書きこんで、テキストファイルとして、そのフォルダに保存する。ファイル名はsamp_size_m_sd_s.Rのようにする。すなわち、拡張子としてRを付ける。ファイル名は自分で分かりやすい他のものでも構わない。

```
sample.size.m.sd=function(m,s,E)
{
lowlimit = m - E
maxn = 1000
k = 10000
for (n in 1:maxn)
{
m.dist = replicate(k, mean(rnorm(n, m, s)))
if (quantile(m.dist,0.025)>= lowlimit)
break
}
return(n)
}
```

このプログラムをRから呼び出して、実行させることができる。このプログラムは、m,s,Eの3つの引数を受け取り、95％信頼区間の下限値として、lowlimitという変数にm－Eの値を代入する。mは平均値、sは標準偏差である。サンプルサイズの上限値として、1000をmaxnという変数に代入する。rnorm( )関数を用いてn個のランダムサンプルを得る作業を10000回実行させるが、この回数の値はkという変数に代入する。nの値を1から開始し、1つずつ増加させながら、平均値m、標準偏差sの正規分布に従う母集団からのランダムサンプルをn個抽出して、その平均値を求める作業を10000回行い、95％信頼区間の下限値がlowlimitの値を超えた時点で、この繰り返し作業を中断し、その時のnの値を返り値として戻す。以上である。

Rでは次のように記述する：

```
> source("samp_size_m_sd_s.R")
```

これにより、上記のプログラムを使用できる状態にする。これにより、自分で作成した関数sample.size.m.sd（平均値、標準偏差、最大過誤値）を用いることができるようになる。この関数には、カッコ内の3つの値をコンマで区切って入力する。

```
> sample.size.m.sd(120,10,1.96)
[1]  100
```

この例では、平均値が100、標準偏差が10の母集団からのランダムサンプルの平均値の分布で、95％信頼区間の下限値が120-1.96以上となった際の値が得られる。たしかに、100という値が得られた。式（1）で算出した値と同じであり、最初のシミュレーションの結果とも一致している。

層別化集団からのサンプルの場合

それでは、母集団が1つだけではなく、互いに異なる、平均値、標準偏差を持つ、複数の母集団からのランダムサンプルを扱う場合はどのようにしてサンプルサイズを求めたらいいであろうか。

たとえば、それぞれの医療機関ごとに、ある疾患の医療費が異なるような場合、それぞれの医療機関内でのデータ分布はある平均値とある標準偏差の正規分布に従うが、医療機関ごとにそれらの値が異なるような場合である。その場合には、いくつかの層に分かれていると考えることができ、各医療機関が層を構成している。そして、全体としての平均値をある一定の精度で知りたい場合に、どの程度のサンプル数を集めればよいかを知りたいということが目的である。すなわち、全医療機関を受診している全患者の医療費を調査するのではなく、一部の医療機関の一部の患者をサンプルとして抽出して、その平均値をある一定の精度で求めるという手順である。精度をどの程度にするかは、任

意に設定する要素である。

この場合、各医療機関を受診しているその疾患の患者数は異なるので、それぞれの医療機関の平均値を単純に平均することはできない。各医療機関のその疾患の患者数の比のデータが必要になる。できるだけ小さな値で、整数で比を表す必要がある。

ここで問題は、平均値と標準偏差を正確に求めることができないということである。これらのパラメータは母集団の値であるから、データから想定するしかない。たとえば、少数例のサンプルから求めた平均値と標準偏差の値を用いるのが一つの方法である。また、標準偏差については、その平均値から一番値の小さい例の値の差を求め、それを1.96で割り算した値を標準偏差として用いることも可能である。後者は、95％信頼区間の下限値が一番値の小さい例の値であるとみなして、算出する方法である。

それでは、表1に示す、3つの医療機関を調査するとしよう。

それぞれの医療機関からの症例数として、2：3：5になるように、10、15、25例を調査するとしよう。

Rで以下のように記述する：

```
> k = 10000
> n1 = 10
> m1 = 7000
>s1 = 650
>
n2 =
15
> m2 = 8000
>s2 = 1200
> n3 = 25
> m3 = 9500
>s3 = 1000
> h_average = replicate(k, mean(c(rnorm(n1, m1,
s1), rnorm(n2, m2, s2), rnorm(n3, m3, s3))))
> quantile(h_average, c(0.025, 0.975))
> quantile(h_average,c(0.025,0.975))
    2.5%    97.5%
8269.641 8822.601
> summary(h_average)
 Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max.
 8052 8455 8551 8551 8649 9094
> hist(h_average)
```

図3　能力値θと100点満点で採点した素点との相関

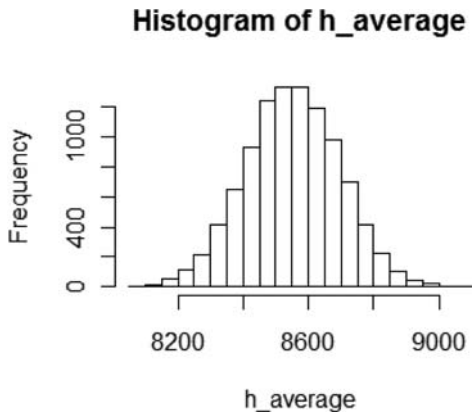

図3．それぞれ異なる分布の3つの層からのランダムサンプルの平均値の分布

平均値が8551円、95％信頼区間が8270～8823円という結果が得られた。すなわち、それぞれの医療機関から、10、15、25例ずつのランダムサンプルを抽出して、平均値を求めることを行った場合、95％の確率で、この範囲の値が得られることが分かる。すなわち、これらのサンプルサイズの場合、実際のデータとして、3医療機関全体の平均値は8551となる確率が最も高いが、もし偶然ずれたとしても、小さい場合に8270、大きい場合に8823となり、これらの範囲から外れることはほとんどないと考えてよいということになる。もし、この程度の精度で十分であるといえるなら、それぞれの医療機関から、10、15、25例ずつの調査をすれば十分であると言える。

それでは、3医療機関の平均値があるい任意に設定した最大過誤に収まるために必要なサンプルサイズの計算をするにはどうしたらいいか。上記のプログラムを拡張すればいいのであるが、それは次回に紹介したい。

謝辞：
この論文は平成21年度「厚生労働省科学研究費補助金」「難治性疾患の医療費構造に関する研究」による支援を受けた。

表1．3医療機関のデータ

	患者数(N_i)	整数比(n_i)	医療費平均値(m_i)（円）	医療費標準偏差(s_i)
医療機関1	40	2	7000	650
医療機関2	60	3	8000	1200
医療機関3	100	5	9500	1000

あいみっくだより
「学会事務室」のご紹介 その2

（財）国際医学情報センター 学会事務室　**西澤 展美**

前号でも説明がありましたように、学会事務室では医学、薬学系の11学会の事務局を受託しております。前号では学会事務室の中の日本癌学会と日本がん治療認定医機構についてご紹介しました。今号ではそのほかの学会について紹介することとなっておりましたが、そのほか9学会すべての説明をすることは難しいため、ここではこれまでの学会事務室と、学会事務室の業務についてもう少し詳しくご紹介したいと思います。

学会事務室その昔・・・

現在ではすっかり各学会の事務局として安定している学会事務室ですが、私の入職当時（約5年前）の学会事務室はまだ混沌としていました。

当時受託した学会の多くは、学会事務センターの倒産（解散？）によって事務局委託先を急に変更せざるを得ない状況にあり、事務局業務は混乱し、引き継がれるべき情報が散逸していました。学会事務室内にも経験者が少ない中で、前事務局からの引継も説明もほとんどされないまま業務をするという状況でした。

今では当たり前に出来る些細なことも、当時はいちいち躓きながら、それまでに個々が身に付けてきた「仕事の勘」だけを頼りに、探り探りの業務だった気がします。そのやり方が正しいのか、どこまでやったらいいのかがわからず、スタッフ一同毎日悩みながら、まさに「暗中模索」「五里霧中」といった言葉がぴったり来るような毎日を送っていました。

そうやって、苦しみながらも次々とやってくる大量の業務を、無我夢中で一つ一つこなしていく日々の中、学会の中枢を担う理事の先生方や学会員の方々の、暖かくそして時に厳しいご指導と、スタッフ一人一人の努力により、5年を経た今では、この学会事務室も「学会事務のプロ」として業務ができるといえるようにまでなりました。

昔、ともに涙を流しつつ頑張ってきた職員のほとんどは、現在はこの学会事務室を去ってしまいましたが、今の学会事務室があるのは彼女たちが積み上げた努力の結果だと思っています。

学会事務室の業務とは

前号でも紹介がありましたが、学会事務室の仕事はかなり多岐に渡ります。

基本的な業務としては会員管理、会計、会議開催が挙げられます。ここでは各業務の内容を簡単にご紹介いたします。

【会員業務】

①会員管理（会員データベースによる会員情報の登録、変更、更新等の入力作業と管理）②会費請求（年会費の請求、年に1～2度の再請求等）③学会誌発送（会員全員の宛名作成、入会者・会費入金者へのバックナンバー送付）④会員連絡(会員からの問い合わせ対応)

【会計業務】

①入出金管理（学会宛ての支払請求経費の支払代行、別刷・掲載料・購読料等の請求と入金管理、証憑類の整理保管、口座管理）②帳簿作成（振替伝票の起票、帳簿作成管理）③決算処理（決算書・予算書案の作成、会計監査準備および対応）

【会議開催】

①理事会・委員会等対応（日程調整、開催通知、出欠管理、会場・飲食・機材の手配、資料作成・準備、議事録の作成）②交通費謝金準備（出席者の交通費確認、支払）③評議員会・総会対応（開催通知送付、出欠管理（委任状の収集・管理）、資料作成、当日の運営、議事録作成）④学術集会等対応（受付での学会費徴収・抄録販売、集会時の委員会開催対応、セレモニー等の運営）⑤その他（セミナー、講習会、シンポジウム等のコンベンション業務請負等）

上記の業務以外にも、認定資格を保有している学会は、前号で紹介のあった日本がん治療認定医機構と同様の業務も行なっております。

前号で紹介できなかった9学会では、そのような仕事を、規模の大きな学会の場合はチームで、小さな学会は1人で、もしくは複数学会を複数名で行っており、各担当者は複数の仕事を同時進行させ、スケジュールを管理しながら常に緊張感を持ちながら業務をしています。

そんな学会事務室の仕事で一番重要なのはホスピタリティであると私は思います。私たちの仕事は顧客（学会）に対し、形としての成果物を提供することがほとんどありません。つまり、私達が提供できるのは主に目に見えないサービスです。だからこそ、かゆいところに手が届くようなサービス、役員の先生方や学会員の方がして欲しいと思うことを事前に察知し提案していくというようなホスピタリティが重要であり、それが顧客満足につながり最終的には信頼につながると思っています。

学会事務室の仕事で学んだことは、ホスピタリティの報酬は信頼であるということです。また、このホスピタリティをサービスとしてビジネスを成立させることがいかに難しいかということです。

人間力の修練を重ねているような毎日ですが、先生達に「学会のことならIMICに任せると安心」といわれることを心の糧に、自分達の仕事が国内外の医学・薬学の発展に少しでも役に立つことを願いながら、スタッフ一同協力して学会事務室を盛り上げて行きたいと思います。

皆さん、学会事務室を宜しくお願いします。

いつも笑顔で

書類送付はお手のもの！

会議の準備中

困ったときは知恵を出し合って

あいみっく図鑑

作・絵
A. K.

編集後記

■暖冬といいながら、雪は降るべきところには降るようで、日本海側は大雪です。東北の日本海側の冬は吹雪が常で、暴風雪の注意報や警報は日常茶飯事です。JRの運行マニュアルの安全基準は、相次いだ事故のせいか、ずいぶんと厳しくなったようで、風速25ｍで運転中止となり、在来線の特急も普通もすべて止まります。地元の住民によると、"しょっちゅう止まっている" そうです。今年の正月は、帰省も上京もダブルで運転中止のトラップに嵌ってしまいました。この程度の吹雪で止まってしまうものかと怪訝る気持ちも嵩じすぎて腹が立ってきました。高校時代は、汽車通学でしたので比較が利くのですが、以前はこの程度で止まることはありませんでしたし、かと言って事故が多発していた訳でもありません。同じ安全確保と言っても、40年前の昔と現在とでは何かが大きく変質しているような気がします。昔は運転士や駅員の乗客への配慮によって確保されていた安全も、現在では誰かが非人称的に作成したマニュアルを遵守することでしかない、とでも言ったら良いのかどうかも確信はないのですが、要は過剰な警戒と用心が少なくとも乗客本位ではないという事です。最近、この安全基準という根拠不明の縛りが生活の不便さと不快さを増幅しているような気がします。一度基準が決まってしまうと、状況の如何を問わず、一律一様にそれが適用されてしまう。そこには当事者の判断が介在する余地はなく、むしろ人間の判断は極力排除するように設計した非人称的意思を感じてしまう。現代社会においては、人間は成熟を求められていない、経験に裏打ちされた知恵や判断は無用となっているようです。社会全体のギスギスした感じはマニュアル化社会の帰結なのかも知れません。もうちょっと緩さが必要な気がします。人間の時間をかけた熟練度、職人技を信じましょうよ、といいたいのですが。このまま行っても、安全で健康な社会の中の未熟な人間の群れ、といったイメージなんですけどね。年明け早々縁起でもない後記になってしまいましたが、編集部は本年も拙くがんばりますのでご購読を賜りますよう宜しくお願いいたします。（編集長）

■あけましておめでとうございます。今年も「あいみっく」をどうぞ宜しくお願い致します。巷では受験シーズンを迎えています。大人になってよかった、と思うことはたくさんありますが、一番良かったのは、もう受験をしなくて済むこと、です。大学受験の頃は、毎日がいっぱいいっぱいでした。日本史選択の私は、勉強のペース配分を間違えました。お約束の「日本史ノート」を高3の春ごろから作り始めましたが、カラフル＆美しいをコンセプトにノート作りに凝ってしまい、夏休みになってもまだ平安時代が終わりません。多少焦りつつも、「ここまできれいに作ったのだから今さら手を抜けない」と律儀な気持ちで引き続き美しいノート作りを続行し、「霜月騒動と背景」などと丁寧に書き込んでいました。秋になって徳川家康が登場。しかしさすが江戸幕府、覚えることが多すぎてこの時代の項目をまとめるのに2ヶ月かかってしまいました。12月になり、ようやく幕末を迎えましたが、この先には明治、大正、昭和、と激動で複雑で覚えることがこれまでの倍以上ありそうです。受験までに残された1ヶ月で200年分を覚えられる自信は到底なく、明治時代に着手するかどうかで数日悶々と悩みました（今ならその時間で暗記しろ、と思いますが）。最終的には覚悟を決めて「明治以降が入試に出たらあきらめる」ことにしました。初詣では湯島天神で「合格しますように」ではなく「明治以降が試験に出ませんように」と後ろ向きなお祈りをしてしまったほどです。2月に入り受験本番を迎えましたが、神頼みが効いたのか、幸いにも試験で明治時代以降の出題はなく、

逆に自分の得意分野ばかりが出題されるという幸運に恵まれ、めでたく合格できました。日本史受験、いま思えばかなり危険な賭けでした。大人になって、本当によかったです。（カピバラ）

■この１年ほど出張で大阪に行くことが増えた。ほとんど同じホテルに泊まって、食事をする街も同じなので、だんだん大阪という街や人の特徴が分かってきた。気張らなくて良いので、今ではとても居心地が良いが、その内面（土地毎の気質、歴史）にたどり着くまで、随分と時間がかかったように思う。いろいろな理由が考えられるがひとつに都市の均一化があるのではないだろうか。

今、日本は何処へ行っても同じ風景を見かける、駅ビルや大型ショッピングセンター、コンビニエンスストア、ファミリーレストラン、量販電気店、たしかに便利だと思うが、今、自分がどこにいるのか、錯覚することも少なくない。でもどうだろう、全国どこでも同じ味（関西、関東で味付けを変えているということも聞いているが）、同じサービスをマニュアルどおりに提供して良いのだろうか。消費者が求めるからニーズがあり、ビジネスが成立しているので、別に誰かを悪者扱いするつもりはないが、地方文化が感じられない。きっと昭和の時代には地方毎の特徴が今よりずっとあって、それは不便だったかも知れないけれど、とても大事なものに思える。とにかく何だかゆとりがないと思う。ゆとりと言うと「ゆとり教育」の悪いイメージもあるが、要は効率を追及し過ぎない、ヒトが生きるリズムを大切にした生活や社会のあり方ではないだろうか。「無駄な時間は悪！！とにかく仕事を効率化」とか「休日をどう有効活用するかがあなたのスキルアップにつながる。５年後には年収を倍に」とか、何だろう、ひどく違和感を感じる。私のようなあまのじゃくは「だったら無駄大歓迎！！無駄万歳！！」となってしまう。立ち止まる勇気もあって良いのではないだろうか。（できない人の言い訳か？）という勝手な理屈をつけて、心穏やかに過ごしていきたい今日この頃です。（T.H.）

■新年第１号をお届けいたします。今年もどうぞ宜しくお願い致します。この「あいみっく」をIMICユーザー会で初めてご覧いただいた方も多いかと思います。ユーザー会へのご来場、そしてこの最終ページまでお読みいただきましたことに心よりお礼申し上げます。ユーザー会は渉外担当を中心に企画運営される一大イベントですが、毎年ほんの少しだけ私も当日のお手伝いをさせていただいております。ご来場くださる会員の皆様にお会いして、IMICはこんなにたくさんの方々に利用いただき支えられていることを実感し、毎年とても嬉しく、また頑張ろう！と思う一日になります。部署異動や担当業務の変更に伴いお会いできなくなったお客様にまた会える楽しみな日でもあります。本号が発行されるのはユーザー会直前。今年も成功を祈ります。さて、私事ですが、昨年はあいみっく編集委員に加わり、部署異動もありました。今年はどちらにももう少し貢献できるように頑張ります。読者の皆様におかれましても良い年になりますように願っております。（ダメ母）

■新型インフルエンザワクチン接種は済みましたか？今シーズンの大流行が危惧された新型インフルエンザですが、感染拡大のペースが鈍ったことなどから、欧米を中心に新型インフルエンザワクチンが余剰となっているそうです。日本でも最近ようやく健康成人の新型インフルエンザワクチン接種が開始されましたが、今年１月に厚生労働相が日本もワクチン余剰となるおそれがあるとの認識を示しました。世界保健機関（WHO）は、「新型インフルエンザのパンデミック（世界的大流行）の終息を判断するには時期尚早」と警告していますが、事態を受けて、欧米でのワクチン余剰分を今もなおワクチンが不足している国々に寄付するよう調整を始めたそうです。ワクチン余剰については今後いろいろな批判がでるでしょうが、新型インフルエンザに関するこれまでの経緯を振り返れば、幸いにも大流行することなく喜ぶべき状況だと思います。それにしても、立春を迎えようとしているこの時期に新型インフルエンザワクチンを接種するかどうか、少々悩ましい選択です。（あまのじゃく）

（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