あいみっく

32(3) 2011

CONTENTS

Editorial
世暗くなりて月明るくなる …… 田島 和雄 48(1)

年間シリーズ　再生医療
骨再生医療 …… 大串　始 49(2)

医学統計学シリーズ　第18回
生存分析のためのサンプルサイズ計算
－ ウェブツールを活用する …… 森實 敏夫 54(7)

連載　論文発表の倫理⑬
PubMedから日本の撤回論文を調べる …… 山崎 茂明 59(12)

「この人・この研究」
第13回　上　昌広先生 …… 63(16)

IMICだより …… 66(19)

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

表紙写真

あなたは「気持ちのいい情景を思い出して」って言われてうかんでくるのは、なんですか？
僕は、よく晴れた日に、田んぼを渡る風に吹かれてたたずんでいるところが、うかんでくるのです。

あいみっく Vol.32-3

発行日　2011年9月1日

発行人　戸山　芳昭

編集人　「あいみっく」編集委員会　編集長　加藤 均
糸川 麻由、加納 亮一、杉本 京子、田子 智香子、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

Editorial

世暗くなりて月明るくなる

愛知県がんセンター研究所　田島 和雄

今年の3月11日、東日本は巨大地震と津波に襲われ、現地の人々の物質的、身体的、精神的な被害は拭い去られないまま半年が経とうとしている。特に、巨大津波による福島原発の事故は、地震被害とは異なる放射線被曝という別の問題を巻き起こし、それは被災地のみならず日本列島の広い範囲に影響を与えた。今となっては結果論になってしまうが、近代科学の進展したこの時代に原発事故の予防対策は取れなかったものかと、口惜しく思うこの頃である。この受難の事態をできるだけ早く乗り越えていくべき効果的な対策に誰もが期待を寄せている。

最近は公的機関や民間企業などを訪問しても節電のために部屋は暗い、と言うよりも今までが明るすぎたのではないか、と言うもっと積極的に節電すべき考え方もあろう。これまでの文明時代は便利さという傾斜を上ることはあっても下ることはなかったが、今に及んで、下らざるを得ない現実に直面することを余儀なくされたのである。本来は二足歩行により進化してきた人類であるが、足を使わなくても車で楽に移動できるようになった。しかし、今回の巨大地震によりまさかの公共交通機関が使えない現状を東京都の多くの人たちは体験した。

勿論、そのような一般的な交通の不便さに対する快復は極めて早いが、電力不足に対する企業や民家の節電対応はまだまだ深刻である。この問題は地球の将来のエネルギーの供給対策にまで波及していく。埋蔵量に限界のある化石燃料への依存から、太陽など自然エネルギーや人工的に生産可能なエネルギーの開発である。しかしながら、世界人口の増加傾向を考えるとエネルギーの節約は人類にとって避けられない現実となってきた。私の大学の先輩の中には、太陽電池や雨水まで利用して徹底した50％の節電生活を実現している立派な方がいる。彼は鳥の生態（ダイビングの得意なカワセミの嘴と夜間に最も静かに飛行できるフクロウの羽根）から、超スピードに耐えられる新幹線500系を開発した研究グループ長で、エネルギー節約の原点を探求していた。

私は約三年前から健康のため、また、車による石油消費量を少しでも節約するため、二足歩行の強化対策を開始した。自宅から職場までの往復15キロメートルを可能な限り速く歩いて通勤する。途中の数キロにもおよぶ河川敷は自然と接する重要な道行きである。川辺にはカルガモ親子やサギ、水中には大きな真鯉と亀、空中ではヒバリや雀がさえずる。また、早朝や夜中には月が供をしてくれる。中国の中唐の天才詩人、李白は月と酒のことを多くの漢詩に詠んでいる。李白の古詩に「把酒問月」が有り、彼は鏡のような満月の中で白兎二匹が薬を搗いている場面を詠んでおり、また、「月下独酌」の二行目には、「盃を高く挙げて明月を迎え、月と吾と影とで三人となる」と詠んでいる（詩文参照）。

月下独酌　　李白

花間一壺酒　独酌無相親
挙杯邀明月　対影成三人
月既不解飲　影徒随我身
暫伴月将影　行楽須及春
我歌月徘徊　我舞影繚乱
醒時同交歓　酔後各分散
永結無情遊　相期遙雲漢

今回の節電対策で得難い体験をしたのは、「月が明るく見える」という錯覚である。都会で自分の姿を月影で追うような経験は殆ど無くなったが、最近になって灯りの乏しい河川敷を歩いていると、月の影による自分の姿を見ることができる。特に満月の夜はくっきりと影が映し出され、夜中に月が高く昇ると、暗順応した目で書物の活字まで詠むことができる。私たちは明るい場所に慣れてしまったので月明かりで文字を読まなければならない必要性は無く、そのような機会に接することも皆無であろう。

この節電時代を迎え、全く灯りの無い河川敷で月明かりを頼りにわが影を従え、漢詩を読みながら歩くという新たなる感動を得たことは、まさに文明社会における皮肉現象である。

シリーズ 再生医療

骨再生医療

大串 始 [1, 2)]

[1)] 医療法人　大隈病院、整形外科部長
[2)] 産業技術総合研究所、健康工学研究部門、招聘研究員

はじめに

我々の体内には間葉系幹細胞と呼ばれる幹細胞が存在する。この幹細胞を試験管やシャーレ上で培養増殖させ、その培養細胞による生体外での骨組織形成をおこなうことが可能であろうか。また、可能なら、その培養による骨組織は生体内においても正常の骨としての機能を発揮するのであろうか。これらの事が実現されれば、骨組織を人為的に作製できることとなり、様々な骨疾患に対して応用、すなわち骨再生治療が可能になる。我々は20年以上も前から、このような命題について答えるべく研究をおこなってきた。本稿では、我々の研究を基にした骨再生の方法論につき概略し、さらに最近の技術開発や今後の展開についても論じる。

1．骨の構造と発生

1-1. 骨構造

細胞による骨形成を論じる前に、骨の構造につき述べる。骨も他の組織と同様、細胞成分と細胞外基質成分から構成される。しかし、他の組織と異なり、細胞外基質は骨基質と呼ばれ、その基質には燐酸カルシウムの結晶すなわちハイドロキシアパタイトを多量に含む。この結晶により骨は硬度を保つ。また、骨基質には生体高分子としてI型コラーゲンを主とした蛋白質にムコ多糖類も存在する。細胞成分として骨基質の表面には骨形成作用を営む骨芽細胞が存在し、骨基質内部には骨細胞が存在する。骨芽細胞の細胞表面は高いアルカリフォスファターゼ（ALP）活性を呈し、このALPは骨形成の重要な役割を担う。生体において、骨組織は古い部分が常にあたらしい部分に置き換えられる。この現状はリモデリングとよばれ、古い骨の破壊すなわち骨吸収とそれに続く骨形成からなる。この現象により、我々の体の骨の量（骨量）は恒常性を保っている。すなわち、骨組織は内因生の骨再生能力を有する。実際、多くの骨折はギブス等の保存的な加療により治癒する。しかし、広範囲な骨欠損や生体親和性の低い医療材料を骨内に埋植したときには、内在性の骨再生能力が不十分なため骨再生技術の適応が考えられる。

1-2. 骨形成過程とその過程に関与する細胞

胎児期における骨の形成過程には2つの様式がある。軟骨性骨化（endochondral ossification）と膜性骨化（membranous ossification）である。前者は、まず軟骨組織が形成され、そのなかに血管が進入して、最終的に骨組織に置換される複雑なプロセスを経る。後者は未分化な細胞が骨芽細胞に分化し、この骨芽細胞による骨形成過程で軟骨の形成が無く単純な骨形成過程である。骨形成に関わる一番の主役は骨芽細胞であり、骨芽細胞が骨基質を分泌した後に、一部の骨芽細胞は骨細胞へさらに分化し、この骨細胞は骨基質の中の骨小窩と呼ばれる間隙に存在するようになる。また、骨芽細胞に分化し得る未分化な細胞として古くよりしられているのは間葉系幹細胞である。幹細胞を簡単に定義すると、全く同じ機能や形態をもった細胞へ分裂増殖する能力（一個の細胞がそのまま2つ、さらに4つと分裂増加する自己増殖能）を有し、この増殖された細胞が種々の細胞へ分化する能力を持った細胞である（図1）。このように、幹細胞は旺盛な増殖能と多分化能を有する細胞である。当然発生初期にこの幹細胞がありembryonic stem cell （ES細胞）と呼ばれている[1)]。また、最近では複数の遺伝子や蛋白あるいはRNAを通常の細胞に導入する事により作製される幹細胞すなわちiPS細胞（induced pluripotent stem cells）も知られている[2,3)]。このES細胞やiPS細胞に比し、我々成人の体の組織中にも幹細胞が存在する。よく知られているのは赤血球や白血球等の血球系細胞になりうる造血幹細胞である。造血幹細胞は骨の中の柔らかい組織である

骨髄に存在する。また、この骨髄には上述の間葉系幹細胞と呼ばれる幹細胞も存在し、骨組織へ分化するのみならず、軟骨や脂肪にも分化することが以前より知られている[4,5]。最近では、この間葉系幹細胞は神経細胞[6]、血管内皮細胞[7]、肝細胞[8]等へも分化しえることが報告されている（図1）。

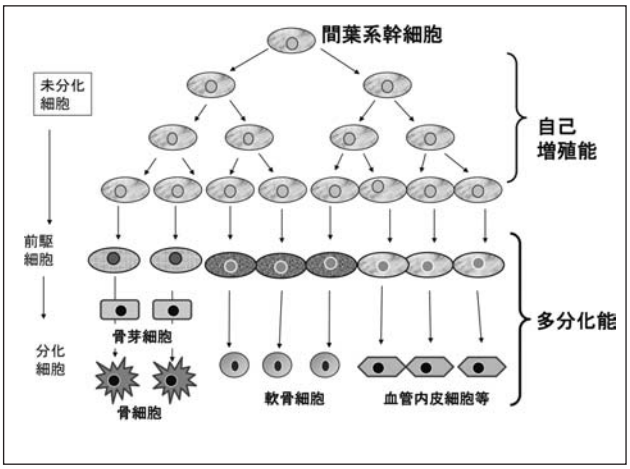


図1．間葉系幹細胞の増殖・分化能

1-3. 骨再生と利用できうる細胞

再生医療の一般的な戦略として、目的とする再生組織になりうる細胞の移植による再生医療が考えられる。骨再生の場合は、骨形成に重要な役割を担う骨芽細胞の移植が考えられる。しかし、骨芽細胞は骨組織表面にへばりつくように存在し、骨芽細胞を体内から得るには骨組織も採取する必要がある。すなわち、ドナーから骨芽細胞を得て、その骨芽細胞を移植するのは困難である。その為、骨芽細胞へ分化しえる間葉系幹細胞あるいはこの幹細胞が存在する骨髄そのものをドナーから採取して骨再生に応用することが考えられる。また、一歩進んで、間葉系幹細胞を用いて骨組織そのものを生体外で作製して移植することも考えられる。もちろん、その場合生体外で作製した組織が生体内へ移植後もその機能を発揮しえることの証明が必要である[5]。

2．間葉系幹細胞による生体外での（*in vitro*）骨形成

上述のように、骨再生には間葉系幹細胞や骨随そのものの移植による骨再生が考えられる。また、骨組織そのものを人為的に作製して応用することも考えられる。後者の方法を用いるには、生体に存在するのと同様の骨の構造を生体外での操作（具体的には幹細胞の培養）により構築しなければならない。生体の骨組織には骨芽細胞、骨細胞ならびに骨基質が含まれるとともに、骨組織内には豊富な血管ともに神経も存在する。すなわち、骨組織は3次元の構造をもつ複雑な組織である。昨今、神経ならびに血管の再生研究は進展し、神経細胞そのもののをシャーレ上で作製できるようになっている。しかし、神経ネットワークの機能を有する神経組織や完全な管腔構造をもつ血管をシャーレ上で構築するのは困難である。すなわち、細胞培養によって、血管や神経を有する骨組織を構築するのは現段階では不可能である。しかし、骨形成の主役である骨芽細胞や骨基質に含まれる骨細胞を誘導し、さらに骨基質にI型コラーゲンとハイドロキシアパタイトの沈着が生じれば、これは生物学的にみて生体内の骨形成に匹敵する[9,10]。

この培養による生体外での骨形成には間葉系幹細胞を得る必要がある。間葉系幹細胞は骨髄に含まれるのであり、骨髄から間葉系幹細胞を分離することが考えられる。しかし、骨髄にふくまれる間葉系幹細胞の数は非常に少ない[5]。すなわち、単に分離等の操作による間葉系幹細胞採取では大量の骨髄を必要とする。そこで、最初のステップとして骨髄から間葉系幹細胞を増殖することが考えられる。種々の方法による間葉系幹細胞の増殖方法があるが、我々が用いている方法は、ドナーから採取したわずか約3mlの骨髄をシャーレ上の播種し、シャーレ上に接着して増殖する細胞を得る方法である[11]。非常に単純な方法であるが、この方法により少量の骨髄から大量の間葉系幹細胞を得ることができる。このようにして得られた細胞をフローサイトメーターで表面抗原を解析してみるとCD34,45等血球系細胞に特異的なマーカーは陰性であり、間葉系幹細胞に多く発現しているとされているCD29,73,90.105の発現が確認される。次のステップとしてこの培養増殖した間葉系幹細胞をホルモンの一種のデキサメサゾンや燐酸、ビタミンCの存在下にさらに2週間培養をおこなう。このステップで間葉系幹細胞は前駆細胞を経て骨芽細胞にシャーレ上で分化する[11]。この骨分化過程において、早期にはALPが発現し、引き続いて骨に特異的なオステオカルシン蛋白の発現がみられ、最終的に生体内の骨基質に存在する結晶構造を有するハイドロキシアパタイトとI型コラーゲンの産生がおこる。また、この骨基質内には骨細胞も存在する（図2）。なお、これらのステップには軟骨細胞の形成はみられない。すなわち、上述の発生過程における膜性骨化が間葉系幹細胞の培養により再現出来、間葉系幹細胞を用いて生体外で骨組織が構築出来る事を意味する[9,10]。また、骨組織構築は臨床で用いられている種々のセラミックの上でも構築可能である。図2の右端に多孔体のアルミナセラミック上での骨形成を示す。なお、このような培養細胞利用による生体外での骨組織構築を培養骨と我々は名付けている。

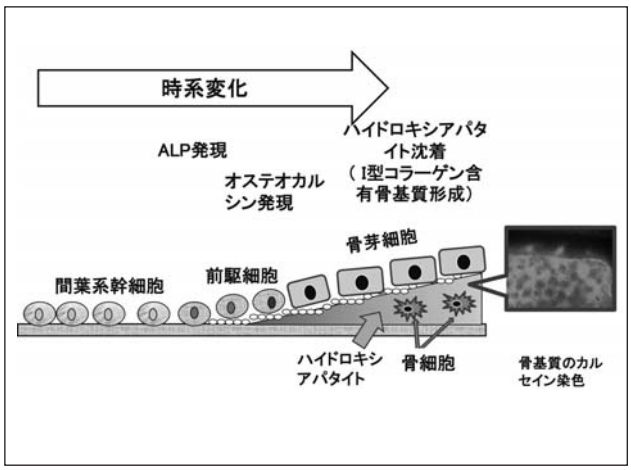


図2：間葉系幹細胞の*in vitro*骨形成（培養骨形成）過程
間葉系幹細胞を種々因子の元で培養することにより*in vitro*骨形成を生じる。右端に多孔体のアルミナセラミック上でのヒト間葉系幹細胞による骨基質形成がカルセインの取り込み（緑色）で示される。

3．間葉系幹細胞による生体内での（*in vivo*）骨形成

このように、骨髄由来間葉系幹細胞を用いてシャーレ上で骨形成を生じることが可能である。しかし、細胞を用いてシャーレ上で骨が構築可能であれば、細胞を単純に生体内へ移植することにより骨が形成できないであろうか。これに関してロシアのFriedenstein等の先駆的な業績がある[12]。彼らは骨髄そのものや骨髄から増殖された間葉系幹細胞の腎皮膜内への移植、あるいは細胞を通さないが蛋白等の分子は通過可能であるdiffusion chamberという閉鎖空間内に細胞を閉じ込め皮膚の下（皮下）に移植することにより骨形成が生じることを証明し、細胞そのものの生体内への移植により骨形成がおこなうことを報告した。しかし、これら腎皮膜内への移植やchamberを用いての移植方法は、通常の骨疾患に対して応用出来ない。そこで、我々は臨床応用に適する実験モデルを考慮した。当初、細胞そのものを生体に移植して骨形成の観察を試みたが、残念ながら移植された細胞は移植部位にとどまらず骨形成は生じなかった。そこで、細胞を保持できる担体が必要であると認識し、用いる担体を臨床にも使用できるセラミックとした。使用したセラミックは直径約200umの無数の穴の開いている多孔体ハイドロキシアパタイトセラミックである。このセラミックを用いることにより、骨髄細胞そのものでも骨形成をセラミックの気孔内に生じた（図3A）[13]。しかし、骨髄が体内で間葉系細胞を増やすために時間が必要とし、明らかな骨形成には約4週間を必要とした。この期間を短縮するために、あらかじめ生体外で骨髄から間葉系幹細胞を培養増殖し、その培養間葉系幹細胞をセラミックに播種して生体内に移植することにより、やや早期に骨形成を生じることを確認した（図3B）。

以上のように、細胞とその細胞を保持できる担体との複合化により生体内で骨形成を生じることは可能であるが時間がかかる。この点において、上記に述べているように、我々は生体外であらかじめ骨組織を構築（培養骨作製）する技術を確立した。この培養骨を利用して生体内における骨再生に応用することが考えられる。しかし、生体外で構築された組織が、移植後もはたして生体内でその組織/細胞活性を維持出来うるかの疑問点が残る。この疑問に答えるべく、我々は培養による生体外の骨形成をまずセラミックス内で生じさせた。そして、この骨形成の生じたセラミックス（培養骨）をラットの皮下へ移植することにより、さらなる新生骨組織を誘導することに成功した[5,14]。すなわち、移植された培養骨はセラミック気孔内に混在する間葉系幹細胞をさらに骨芽細胞へ誘導、あるいはレシピエント由来の未分化細胞を骨芽細胞へ分化誘導をおこない、これらの骨芽細胞による新生骨形成を引き起こすことに成功した。この新生骨組織は移植後一週でも検出でき、培養骨が新たな骨再生能を有することは明白である（図3C）[14]。

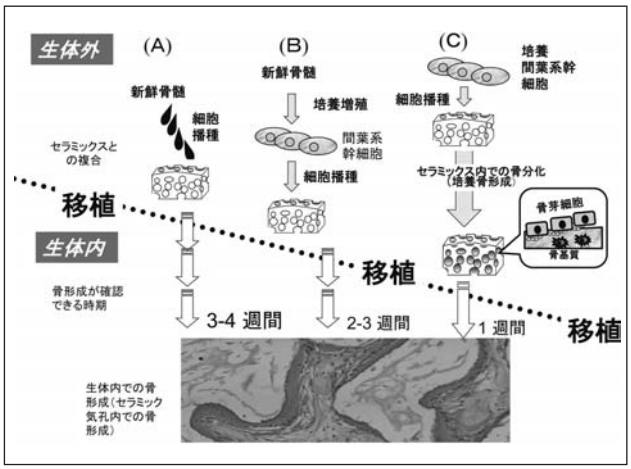


図3．骨再生の種々方法

4．骨再生治療

以上述べたように、我々は細胞（間葉系幹細胞）を用いて生体内で骨形成を生じる種々技術を確立した。大事な点は細胞そのもの移植治療による骨再生も可能であるが、あらかじめ生体外で培養骨を種々細胞担体でも構築可能な技術を確立した点にある。この培養骨を用いて、関節が破壊される関節症、骨腫瘍掻爬後の骨欠損ならびに骨壊死等に対しての骨再生治療をおこなっている。これらの詳細については我々の報告を参照されたい[11,15,16]。なお、骨腫瘍や骨壊死の治療にはリン酸カルシウムを主成分とするセラミックを用いているが、関節症に対してはアルミナセラミックを用いている。

リン酸カルシウムは骨との親和性が高く非常に有用な細胞担体である。しかし、力学的に弱く人工関節として用いることは出来ない。その為、人工関節にはア

ルミナ等の硬いセラミックスを用いている。このセラミックスの欠点は骨との親和性が低いことにある。この点において我々は培養骨を作製する技術を確立している。この技術はアルミナセラミックスに応用することも可能である（図2右端）。実際、アルミナセラミック上で培養骨を構築することにより、骨との親和性が高まる。例えば、ウサギの脛骨の骨欠損にアルミナセラミックスを移植する実験において培養骨を形成されたセラミックスはわずか3週間で骨欠損部における既存の骨と強固に接着することを示した[17]。すなわち、我々が開発した培養骨作成技術は生体材料の表面の改築にも寄与し、生体との親和性を高めることも可能である。これらの経験により、我々は奈良県立医大整形外科とともに、重度足関節症の患者に培養骨が組み込まれた人工関節を用いての再生治療を2001年よりおこなっている[11]。

5．骨再生医療の問題と今後の展開

骨再生技術を応用してきた疾患は変形性関節症、良性骨腫瘍、骨壊死等の患者であり、再生培養骨作製に用いた細胞は患者自身の骨髄由来の間葉系幹細胞である。すなわち、自己の細胞を用いた自家移植である。自己の細胞を用いる利点は移植による拒絶反応が無いことや他家細胞移植（同種移植）の際に生じ得る感染症の問題を回避できる点にある。しかし、我々の数多くの臨床例から、間葉系幹細胞の増殖能は限界があり、さらに分化能には個人差が多い事を経験してきた。また、最近の報告により、間葉系幹細胞は免疫抑制の作用を有し、同種間葉系幹細胞移植の可能性も報告されている[18]。すなわち、保存されている他人の細胞を用いる同種移植治療が考えられる。しかし、我々の研究では、例えminor mismatchの間葉系幹細胞を用いた同種移植でもドナー間葉系幹細胞は移植により拒絶された[19]。このように、骨再生においては自己の細胞を用いることが原則であり、同種（他家）の細胞を用いるのは特殊な場合に限られると思われる。

この特殊な例として、患者自身の遺伝子の異常による骨疾患では、患者の細胞を用いることができず、同種移植の適応となる可能性がある。例えば、希な疾患である低フォスファターゼ症（hypophosphatasia）はALP遺伝子の異常による骨の形成不全を引き起こす疾患である。この患者の間葉系幹細胞を増殖することは可能であるが、増殖された細胞は骨分化能が非常に低く、患者自身の細胞を用いることができない。そこで、我々は致死性の重度低フォスファターゼ症に対して父親（同種）の間葉系幹細胞と培養骨を用いての再生治療をおこなった。誌面の関係上詳細は省略するが、骨髄移植と適切な免疫抑制剤を併用することにより、患者の延命とともに一定の効果がみられた。しかし、血清のALP値は低値のままであり、根治治療にはいたらなかった[20]。これらの点を踏まえて、現在我々は患者自身の細胞に正常な遺伝子を導入する再生治療技術開発をおこなっている。例えば、低フォスファターゼ症の間葉系幹細胞に正常のALP遺伝子を導入することにより、正常な骨形成が営むことに成功した[21]。この結果は間葉系幹細胞が多分化能を有する事を考えると重要である。すなわち、低フォスファターゼ症の症例のみならず、他の遺伝子異常による様々な疾患にも応用できる可能性があると考えている。

また、間葉系幹細胞は有用な細胞であるがES細胞やiPS細胞に比し、増殖や多分化能力は限定的である。この点において、我々は間葉系幹細胞がiPS細胞作製の有用な細胞源となることも見いだしている[22]。但し、現段階での我々の知見として、iPS細胞からの骨分化能力は間葉系幹細胞に比し優れているとのデータは得られていない。また、間葉系幹細胞ではみられない腫瘍化の問題がiPS細胞には存在する。以上より、現段階では間葉系幹細胞ならびに間葉系幹細胞由来の培養骨を用いての骨再生治療が現実的であり、iPS細胞ならびにES細胞を用いるには大きな壁が存在する。

謝　辞

培養間葉系幹細胞を用いての骨再生治療は奈良県立医科大学整形外科でおこなわれ、同整形外科高倉義典名誉教授、田中康仁教授にお礼申し上げます。また、同種間葉系幹細胞を用いた低フォスファターゼ症の治療は島根大学医学部との共同研究であり、同小児科の山口清次教授、同輸血部の竹谷健講師に深謝いたします。患者間葉系細胞の培養に関しては産業技術総合研究所健康工学研究部門の組織・再生工学研究グループの皆様のご協力によりおこなわれた。

文献

1) Thomson JA, et.al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science 282 : 1145-1147, 1998.
2) Takahashi, K., Yamanaka, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell. 126: 663-76. 2006.
3) Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K., Yamanaka, S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell. 131: 861-87, 2007.
4) Caplan AI. Mesenchymal stem cells. J Orthop Res. 9:641-50, 1991.
5) Ohgushi H, Caplan AI., Stem cell technology and bioceramics: from cell to gene engineering. J Biomed Mater Res.;48(6):913-927, 1999.
6) Dezawa M, et.al. Specific induction of neuronal cells from bone marrow stromal cells and application for autologous transplantation J Clin

Invest. 113(12):1701-10. 2004.
7) Nagaya N, et. al. Intravenous administration of mesenchymal stem cells improves cardiac function in rats with acute myocardial infarction through angiogenesis and myogenesis. Circulation.;112:1128-1135. 2005.
8) Ikeda E, et.al. Multipotent cells from the human third molar: feasibility of cell-based therapy for liver disease. Differentiation 76:495–505, 2008.
9) Ohgushi H, Dohi Y, Katuda T, Tamai S, Tabata S, Suwa Y, In vitro bone formation by rat marrow cell culture. J Biomed Mater Res. 32(3):333-40. 1996.
10) Kihara T, Oshima A, Hirose M, Ohgushi H. Three-dimensional visualization analysis of in vitro cultured bone fabricated by rat marrow mesenchymal stem cells. Biochem Biophys Res Commun. 316(3):943-8, 2004.
11) Ohgushi H, et al: Tissue engineered ceramic artificial joint—ex vivo osteogenic differentiation of patient mesenchymal cells on total ankle joints for treatment ofosteoarthritis, Biomaterials 26:4654–4661, 2005.
12) Friedenstein A, et al. Origin of bone marrow stromal mechanocytes in radiochimeras and in heterotopic transplants. Exper Hematol. 6:440-444. 1978.
13) Ohgushi,H., Goldberg,V.M., Caplan,A.I. Heterotopic osteogenesis in porous ceramics induced by marrow cells. J Orthop Res7:568-578, 1989.
14) Yoshikawa T, Ohgushi H, Tamai S. Immediate bone forming capability of prefabricated osteogenic hydroxyapatite. J Biomed Mater Res. 32(3):481-92, 1996.
15) Morishita T, Honoki K, Ohgushi H, Kotobuki N, Matsushima A, Takakura Y. Tissue engineering approach to the treatment of bone tumors: three cases of cultured bone grafts derived from patients' mesenchymal stem cells, Artif Organs 30:115–118, 2006.
16) Kawate K, et. al. Tissue-engineered approach for the treatment of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head: transplantation of autologous mesenchymal stem cells cultured with beta-tricalcium phosphate ceramics and free vascularized fibula, Artif Organs. 30(12):960-2, 2006.
17) Tohma Y., Tanaka,Y., Ohgushi,H., Tadokoro M, Akahane M, Tanaka Y. Early bone in-growth ability of alumina ceramic implants loaded with tissue-engineered bone. J Orthop Res 24(4):595-603, 2006.
18) Bartholomew A et al.: Mesenchymal stem cells in the induction of transplantation tolerance. Transplantation 15: 55-7, Review. 2009.
19) Kotobuki N, Katsube Y, Katou Y, Tadokoro M, Hirose M, Ohgushi H. In vivo survival and osteogenic differentiation of allogeneic rat bone marrow mesenchymal stem cells (MSCs). Cell Transplant 17:705-12, 2008.
20) Tadokoro M, Kanai R, Taketani T, Uchio Y, Yamaguchi S, Ohgushi H, New bone formation by allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in a patient with perinatal hypophosphatasia.J Pediatr 154:924-30, 2009.
21) Katsube Y, et al.: Restoration of cellular function of mesenchymal stem cells from a hypophosphatasia patient. Gene Ther, 17:494-502, 2010.
22) Oda Y, et.al. Induction of pluripotent stem cells from human third molar mesenchymal stromal cells. J Biol Chem. 285:29270-8. 2010.

シリーズ　第18回

生存分析のための サンプルサイズ計算 ―ウェブツールを活用する

森實　敏夫
Morizane Toshio
国際医療福祉大学塩谷病院　内科

診断的介入あるいは治療的介入の有効性を証明するために行われる臨床試験、さらに危険因子の効果や診断能を解析する様々な臨床研究においては、研究計画段階において必要症例数（サンプルサイズ）の計算が必要となる。

統計学的解析において、平均値や率などのパラメーターや*t*統計値、カイ二乗統計値などの分布はサンプルサイズによって影響を受ける。すなわち、サンプルサイズが小さいほどバラつきの幅が広く、サンプルサイズが大きいほどバラつきの幅が小さくなる。従って、2群を比較するような場合、サンプルサイズが大きいほど、有意差が出やすく、サンプルサイズが小さいほど有意差が出にくくなる。

サンプルサイズの計算をしないで臨床研究を実施した場合、もし有意差が認められなかった場合、それが、サンプルサイズが小さすぎたためなのか、実際に母集団に差がないのかどちらかわからないことになる。逆に、不必要に大きなサンプルサイズで研究を行うと不必要なコストがかかることになる。

サンプルサイズの計算は、臨床家を含め多くの医学研究者にとってあまりなじみのないものである。しかし、最近では ICT（Information and communication technology）の発達により、 ウェブ上でサンプルサイズの計算ができるページが数多く作られており、ウェブツールとして提供されている。これらの多くはJavaScriptでプログラミングされており、Internet ExplorerやSafari、Chromeなどのウェブブラウザーで開いたページのフィールドに、必要なデータを入力して、即座に計算ができる。ただし、初めて使用する場合には、各フィールドに何の値を入力したらいいのかは、すぐにはわからないことが多い。今回は、生存分析に必要なサンプルサイズの計算を取り上げ、読者のみなさんが 実際にサンプルサイズの計算することができるようになるよう、これらの一部を紹介したい。

生存曲線と指数関数モデル

医学分野での生存分析にはKaplan-Meier法が用いられることが多いが、各症例につき、エントリー時点からアウトカム発生または打ち切りまでの時間と、アウトカムが発生したか打ち切りなのかという2つのデータが必要になる。時間は日、月または年の単位で表される、それぞれの疾患によってどの単位が、適切かがきまるが、相互に変換が出来るので選択は任意である。

生存分析では、生存曲線が得られるが、多くの場合、指数関数のモデルでその曲線を表すことが出来る。指数関数のモデルを用いるとλという一つの値により曲線が決定される。λのことをハザード率と呼ぶ。式で表すと次のようになる:

$S(t) = e^{-\lambda t} = \exp(-\lambda t)$

すなわちそれぞれの時間tにおける生存率 S(t)はハザード率に時間を掛け算してその負の値のexponentialをとればよいということである。Microsoft Excelなどのスプレッドシートではexp()という関数を用いて簡単に計算ができる。eは自然対数の底である。

この指数関数モデルではλの値が大きいほど、右肩下がりの下がり具合が急になる。すなわちその生存曲線の、生存期間中央値が短いほどλは大きな値となり、逆に生存期間中央値が長いほどλは小さな値になる。

この式を展開することによって、時間tと生存率S(t)およびλの値を相互に変換することができる。生存率0.5における生存期間が生存期間中央値 Median survival timeあるいは平均生存期間 Mean survival time（MST）となるので平均生存期間とλを相互に変換することもできる。式で表すと次の様になる：

$\ln[S(t)] = -\lambda t$

$\lambda = -\ln[S(t)]/t$

$MST = -\ln(0.5)/\lambda$

$\lambda = -\ln(0.5)/MST$

2つの生存曲線を比較する場合、それぞれのハザード

率の比、すなわちハザード比 Hazard ratio（HR）を算出することでどれくらいの差があるかを評価することができる。2つの独立した生存曲線を比較する場合に必要なサンプルサイズを計算する場合には、ハザード比のデータが必要になる[1)]。

ハザード比はλの比であるから、MSTの比として表すことができる。対照群のハザード率をλ_0、実験群のハザード率をλ_1、対照群のMSTをMST_0、実験群のMSTをMST_1とすると次の関係が成り立つ：

$HR = \lambda_1 / \lambda_0$

$\lambda_0 = -\ln(0.5)/MST_0$

$\lambda_1 = -\ln(0.5)/MST_1$

$HR = MST_0/MST_1$

したがって、ハザード比を求める場合、ハザード率から計算する場合とMSTから計算する場合では、分母と分子の関係が逆になる。また、ここで示した式で求めたHRでは生存が延長する場合、HR＜1.0となり、ハザード、すなわち死亡のリスクが低下するということを表すことになる。Microsoft Excelで作成した生存期間、生存率、ハザード率の計算表を図1に示す。

	A	B	C	D	E
1	期間-生存率からハザード率・ハザード比の算出				
2		期間	生存率	ハザード率	
3	対照群	10	0.5	0.069314718	=-LN(C2)/B2
4	実験群	14	0.5	0.049510513	=-LN(C3)/B3
5			ハザード比	0.714285714	=D3/D2
6			ハザード比(逆数)	1.4	=1/D4
7					
8	期間-生存率から生存期間中央値(MST)の算出				
9		期間	生存率	λ	MST
10		5	0.3	0.240794561	2.878583212
11				=-LN(C10)/B10	=-LN(0.5)/D10

図1．生存期間、生存率、ハザード率の計算表

生存期間と生存率を入力するとハザード率が算出される。また、対照群と実験群の値を入力するとハザード比が算出される。図では、生存率0.5となる期間すなわち、MSTを入力してあるが、任意の期間の生存率を用いることができる。また、セルB10、C10に期間と生存率を入力するとハザード率とMSTが算出される。たとえば、5年生存率30％の場合、MSTは2.88年となる。セルD2の式はE3、セルD4の式はE4、セルD5の式はE5、セルD10の式はセルD11、セルE10の式はセルE11に示している。

ところで、以下に紹介する生存分析のためのサンプルサイズ計算ウェブツールは対照群に対して[2)]、実験群の生存が改善する場合、HR＞1.0となるように設定されている。したがって、実験群のハザード率を分母にして計算した値を用いることになる。つまり、上に示した式とは分母と分子の関係が逆になる。

わかりやすく述べると、対照群でMSTが10カ月、実験群で15カ月と想定される場合、HR = 15/10 = 1.5という数値を用いる。図1に示すように、ハザード率から算出する場合と、MSTから算出する場合、HRは同じ値になる。

ウェブツール1

Center for Clinical Trials（CCT）(http://www.cct.cuhk.edu.hk/cctwebsite/default.aspx）は香港にある中文大学臨床試験中心であるが、さまざまな統計解析に対応したサンプルサイズ計算のウェブツールを提供している。ホームページから、Sevices→Biostatistics→Sample size estimationをたどり（http:// www.cct.cuhk. edu. hk/stat/index. htm)、Survival Analysisを開く。さらに、Comparison of Two Survival Curves - Rubinsteinを開く。

図2に示す画面で左側のInputの各項目を入力しCalculateボタンをクリックすると右側に結果が表示される。それでは、まず入力する必要のある項目を一つずつ見てみよう。

Data Input: (Help) (Example) Application Instant E.g.

Input			Results	
α	0	Calculate		
β	0			
δ	0		N	
M_S	0		N_C	
Q_C	0		N_E	
Q_E	0		D	
T_0	0			
$T-T_0$	0			

Note:

Variables	Descriptions
α	Significance level
1-β	Power of the test
δ	Minimum hazards ratio, $\hat{\lambda}_C/\hat{\lambda}_E$, the ratio of two estimated hazard rates
M_S	Control median survival (month)
Q_C	Proportion in control group
Q_E	Proportion in experimental group
T_0	Accrual duration (month)
T	Length of study (month)
$T-T_0$	Follow-up duration (month)
N	Required sample size
N_C	Number of sample size in control group
N_E	Number of sample size in experimental group
D	Total number of deaths

図2．Center for Clinical Trials（CCT）の生存分析のためのサンプルサイズ計算ウェブツール

[1)] Coxの比例ハザード解析では、ハザード比を求めることができる。

[2)] 今回紹介するいずれのウェブツールもRubinstein, Gail, Santner: Planning the duration of a comparative clinical trial with loss to follow-up and a period of continued observation. J Chron Dis 1981；34: 469-479またはBernstein D and Lagakos SW: Sample size and power determination for stratified clinical trials. Journal of Statistical Computation Simulation 1978；8:65-73.に基づいている。また、実際のデータの解析はLogrank検定が広く用いられているが、これらのサンプルサイズの計算はLogrank検定を前提にしているものではない。本文中に述べた指数関数モデルを前提にしている。しかし、Logrank検定で2群間の比較を行っても、多くの場合問題ないと考える。このあたりの議論は、Lakaktos E: Sample sizes based on the log-rank statistic in complex clinical trials. Biometrics 1988;44:229-241.などを参照していただきたい。

αは有意水準あるいは母集団に差がない場合、すなわち、帰無仮説が正しい場合に、誤って差があるとい結論を出す確率、すなわち第一種の過誤を起こす確率であり、通常は0.05に設定する。この場合、対照群に対して実験群の生存が優れているという一方向の差だけを証明すれば十分な場合、これを片側検定one-sided testというが、その場合は2倍した値を設定する。しかし、多くの研究では、両側検定two-sided testで行われており、このウェブツールでは、デフォルトの設定は両側検定になっている。

次に、βであるが、これは母集団に差がある場合、差がないという結論を出す確率であり、すなわち第二種の過誤を起こす確率であるが、多くの場合、0.2または0.1に設定する。また、1 - βは検出力と呼ばれる。

さて、次のδであるが、ハザード率の比、すなわちハザード比を入力する。既に述べた様に、実験群のハザード率を分母にした値を用いるので、介入により生存の延長が期待される様な場合には、>1.0の値になる。MSTで計算するとわかりやすい。

M_Sは対照群の生存期間中央値MSTを入力する。M_Sとその下にあるT_0、T、T - T_0は時間のデータであるが、同じ単位で表す必要がある。

Input			Results	
α	0.05	Calculate		
β	0.2			
δ	1.4		N	322
M_S	10		N_C	161
Q_C	0.5		N_E	161
Q_E	0.5		D	278
T_0	24			
T-T_0	24			

図2．実際の計算例

次に、Q_CとQ_Eであるが、Q_Cには対照群の割り付け比率を入力する。例えば、1:1で 割り付けるのであれば、0.5を入力する。すなわち、次の項目のQ_Eが実験群の割り付け比率であり、両者の合計が1になるようにする。1:1の割り付けであれば、それぞれ0.5と0.5、1:4の割り付けであれば、それぞれ0.25と0.75となる。

T_0は、下の用語解説の表に、Accrual duration (month)と説明があるが、症例登録期間のことである。研究が開始され症例がエントリーして、どこかで締め切られるが、その期間の長さである。その次の、T - T_0は症例のフォローアップ期間であり、最後の症例の登録から研究終了までの期間の長さである。

左側の各フィールドにデータを入力して、Calculateボタンをクリックすると、計算結果は右側のフィールドに表示される。Nが総症例数、N_Cが対照群の症例数、N_Eが実験群の症例数である。Dはアウトカム生起例の予測数である。

それでは実際にデータを入力して、結果を見てみよう。独立した2群で対照群と実験群を比較するランダム化比較試験としよう。対照群のMSTが10カ月、実験群のMSTが14カ月と想定されるとする。M_Sには10を入力する。ハザード比は1.4となるので、δには1.4を入力する。1：1で割り付けを行うとすると、Q_C、Q_Eはそれぞれ0.5と入力する。研究期間を24カ月、経過観察期間を24カ月とした場合、T_0には24、T-T_0には24を入力する。αとβは一般的に用いられる、0.05、0.2で計算してみよう。以上のデータで計算した結果を図2に示す。

ウェブツール2

それでは、別のウェブツールで同じ計算をしてみよう。David A. Schoenfeld, Ph.D.がハーバード大学

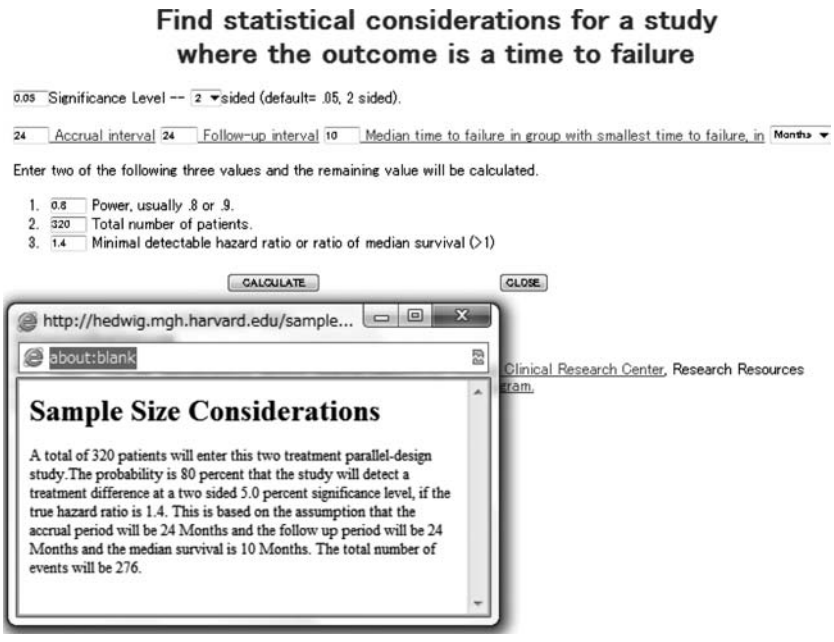
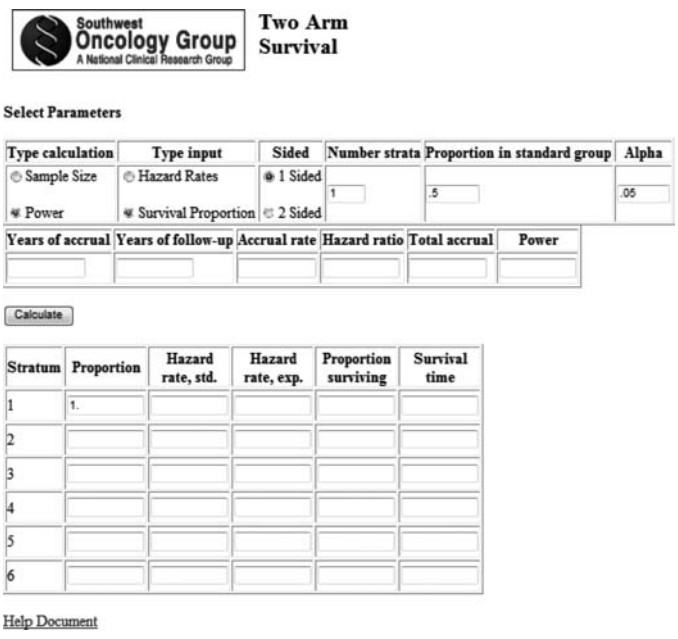


図3．Schoenfeld氏のウェブツール

Massachusetts General Hospital Mallinckrodt General Clinical Research Centerおよび Research Resources Division, National Institutes of Health, General Clinical Research Center Programのサポートで提供しているものである。Statistical considerations for clinical trials and scientific experiments （http://hedwig.mgh.harvard.edu/ sample_size/size.html）のページを開き、右上のTime to eventをクリックするとFind statistical considerations for a study where the outcome is a time to failure （http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample_size/time_to_event/para_time.html）のページが開かれ、ここで必要なデータを入力してCALCULATEボタンをクリックすると、結果が別ウインドウに表示される。中文大学臨床試験中心のウェブツールと異なり、βではなくPowerを入力するようになっている。その結果を図3に示す。

このページは1.のPowerと2.のHazard ratioを入力するとサンプルサイズが3．に表示され、2．の症例数と3．のHazard ratioを入力するとPowerが表示されるようになっている。つまり、検出力検定Power analysisもできるようになっている。したがって、サンプルサイズを計算したい場合には、1.のPowerと3．のハザード比だけを入力してCALCULATEボタンをクリックする。また、このウェブツールは症例の割り付け比は1：1に固定されているが、両側検定か片側検定かを選択できるようになっている。

結果を見ると、サンプルサイズは320となった。上記のウェブツールと異なるのは、小数点以下の数値の取り扱い方が異なるためと考えられる。


Southwest Oncology Group
A National Clinical Research Group

Two Arm Survival

Select Parameters

Type calculation	Type input	Sided	Number strata	Proportion in standard group	Alpha
○ Sample Size	○ Hazard Rates	● 1 Sided	1	.5	.05
● Power	● Survival Proportion	○ 2 Sided			

Years of accrual	Years of follow-up	Accrual rate	Hazard ratio	Total accrual	Power

Calculate

Stratum	Proportion	Hazard rate, std.	Hazard rate, exp.	Proportion surviving	Survival time
1	1.				
2					
3					
4					
5					
6					

Help Document

図4．Cancer Research And Biostatistics（CRAB）のウェブツール

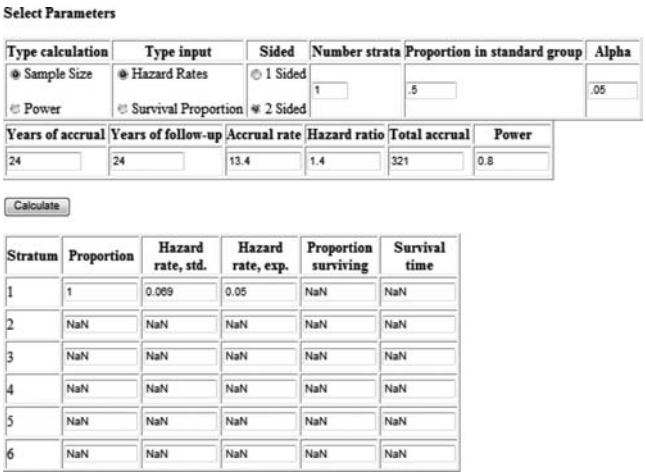
ウェブツール3

Cancer Research And Biostatistics（CRAB）（http://www.crab.org/）が提供するウェブツールを紹介する。ホームページの左サイドバー中のCalculatorsのリンク（http://www.crab.org/Calculators.asp）でStatistical Tools（http://www.swogstat.org/statoolsout.html）を開き、さらに、Two Arm Survivalを開くと図4の画面が表示される。このウェブツールはSouthwest Oncology Group (SWOG)からも認められているので、そのロゴが左上に表示されるし、SWOGのホームページ（http://www.swog.org/）からもリンクされている。

このウェブツールは、層別化された2群を比較する際のサンプルサイズも計算できるようになっている。層別化しない2群を比較する際には、下のテーブルのStratum 1のProportionを1.0とする。たとえば、男性と女性で層別化するような場合には、Stratum 1のProportionを0.5、Stratum 2のProportionを0.5とし、それぞれの対照群のハザード率をHazard rate, std.に、それぞれの実験群のハザード率をHazard rate, exp.に入力する。

また、このウェブツールでは、ウェブツール2と同じく、検出力検定を行うこともできるようになっている。

上記の例でサンプルサイズを算出してみよう。まず、Type calculationでSample Sizeを選択する。次に、Type inputでHazard Ratesを選択する。Sidedは2


Select Parameters

Type calculation	Type input	Sided	Number strata	Proportion in standard group	Alpha
● Sample Size	● Hazard Rates	○ 1 Sided	1	.5	.05
○ Power	○ Survival Proportion	● 2 Sided			

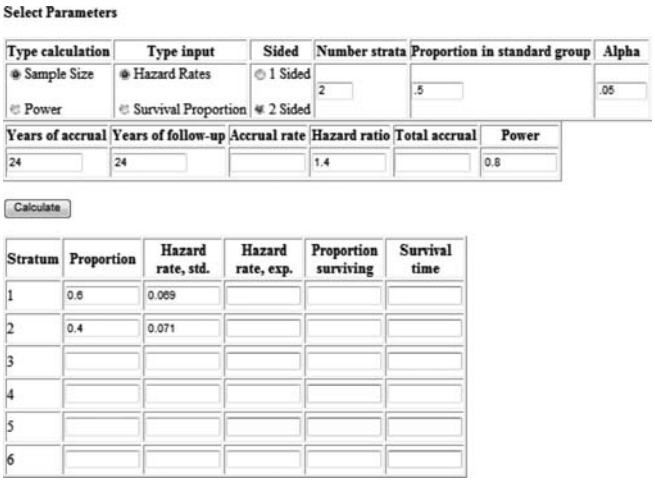
Years of accrual	Years of follow-up	Accrual rate	Hazard ratio	Total accrual	Power
24	24	13.4	1.4	321	0.8

Calculate

Stratum	Proportion	Hazard rate, std.	Hazard rate, exp.	Proportion surviving	Survival time
1	1	0.069	0.05	NaN	NaN
2	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
3	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
4	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
5	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
6	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN

図5．CRABのウェブツールによる結果

Sided、Number strataは1、Proportion in standard groupは1：1の割り付けなので0.5、Alphaは0.05、Years of accrual（登録期間）は24、Years of follow-up（経過観察期間）は24、Hazard ratio（ハザード比）は1.4、Powerは0.8を入力する。Stratum 1のProportionは1のままとし、Stratum 1のHazard rate, stdに0.0693と入力する。この値は、図1に示す計算例でMST 10カ月の場合の、ハザード率である。また、Accrual rate、Total accrualは空欄のままとする。そして、Calculateボタンをクリックすると、図5に示すよ



Select Parameters

Type calculation	Type input	Sided	Number strata	Proportion in standard group	Alpha
◉ Sample Size	◉ Hazard Rates	○ 1 Sided	2	.5	.05
○ Power	○ Survival Proportion	◉ 2 Sided			

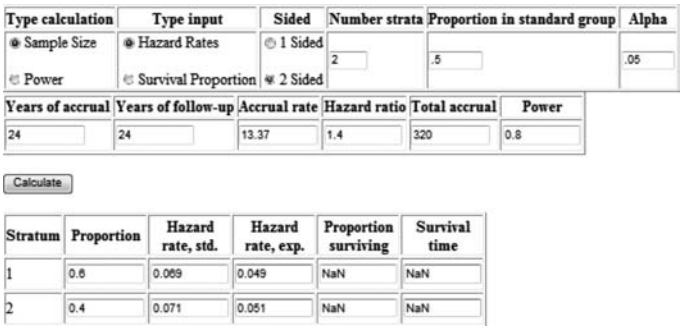
Years of accrual	Years of follow-up	Accrual rate	Hazard ratio	Total accrual	Power
24	24		1.4		0.8

Calculate

Stratum	Proportion	Hazard rate, std.	Hazard rate, exp.	Proportion surviving	Survival time
1	0.6	0.069			
2	0.4	0.071			
3					
4					
5					
6					

図6．2つの層に層別化し、それぞれハザード率が異なる場合のサンプルサイズ計算例

うに結果が表示され、Total accrualが321となった。これが総症例数である。若干の誤差があるが、上記2つのウェブツールと同じ結果が得られた。また、実験群のハザード率は0.05と表示され、図1に示す計算結果



Type calculation	Type input	Sided	Number strata	Proportion in standard group	Alpha
◉ Sample Size	◉ Hazard Rates	○ 1 Sided	2	.5	.05
○ Power	○ Survival Proportion	◉ 2 Sided			

Years of accrual	Years of follow-up	Accrual rate	Hazard ratio	Total accrual	Power
24	24	13.37	1.4	320	0.8

Calculate

Stratum	Proportion	Hazard rate, std.	Hazard rate, exp.	Proportion surviving	Survival time
1	0.6	0.069	0.049	NaN	NaN
2	0.4	0.071	0.051	NaN	NaN

図7．2つの層に層別化した場合のサンプルサイズ計算結果

と同じである。なお、Stratum 1のHazard rate, stdに0.0693と入力しても結果は、小数点4ケタで四捨五入されて表示されるようで、0.069と表示された。

実験群のハザード率は0.05と表示され、図1に示す計算結果と同じである。

それでは2つに層別化される場合のサンプルサイズの計算をやってみよう。たとえば、病院1と病院2では患者の重症度にバイアスがあり、病院2の方が、対照群でのMSTが病院1よりも短く、ハザード率が大きいとする。たとえば、病院1のHazard rate, std.（対照群のハザード率）を0.069、病院1のHazard rate, std.を0.071と設定する。そして、病院1での募集症例数全体の60％で病院2では全体の40％とする。また、Number strataには2を設定する。したがって、図6の様に入力する。

Calculateボタンをクリックして計算を実行した結果が図7である。この場合、サンプルサイズは320でほとんど同じになった。

また、結果の表示の中で、Accrual rateと言うのは、登録が直線的に増加するとした場合の、単位時間当たりの必要登録数で、13.37×24≒320で、毎月13.37例ずつ登録すると、24カ月で目標症例数に達するということになる。

最後に

さて、今回紹介した、ウェブツールはJavaScriptで動くプログラムなので、サーバーではなく、クライアントすなわち各自のPC上で動作する。そこで、ブラウザーのファイルメニューから名前を付けて保存を選び、自分のPCにファイルを保存することができ、インターネット接続の無い環境でも、そのファイルを開いて計算することが可能である。また、iOSのiPad、iPod touch, iPhoneやAndroidがOSのスマートフォンなどでもURLを開いて、同じ様に動かすことができる。また、ウェブツール3ではJavaScriptが動作しない環境の場合、サーバーの側で計算を行うプログラムも用意されている。

今後、それぞれの個別のPCにインストールして用いるアプリケーションではなく、インターネットから接続して、動かすいわゆるウェブアプリケーションが普及すると考えられる。また、JavaScriptの統計用の関数を開発している機構も存在し、今後さらに充実していく可能性がある。現時点でも、Math.exp(n)、Math.sqrt(n)、Math.pow(n, m)、 Math.max(x, y)、Math.min(x, y)、Math.random()などの数学関数がすでにあるので、これらを利用して、ロジスティック回帰モデルを用いた予測を行うためのウェブツールを作ることも可能である。

今回紹介したのは、生存分析に関するサンプルサイズ計算であるが、上記のウェブサイトには、その他の場合のサンプルサイズの計算のためのウェブツールもあり、フリーで公開されている。

PubMedから日本の撤回論文を調べる

あいみっく＊連　載
論文発表の倫理⑬

山崎　茂明
Shigeaki Yamazaki
愛知淑徳大学人間情報学部　教授

1．はじめに

掲載した論文を撤回することは、編集者にとり対応に苦慮するもののひとつである。誠実な誤り（honest error）か、不正行為によるものかを調査することは、所属機関や助成機関の仕事であり、編集者には難しい。しかし、科学情報の伝達に果たす編集者の役割の重要性を思うと、科学界、学会、研究者、助成団体、二次データベース制作機関などと協力し、誤りを含んだ情報を適切に制御しなければならず、その責務の一端を担う必要がある。1988年に「論文の撤回については、撤回と明示し、雑誌の目立つ場所に示されるべきであり、目次に掲載しなければならない。そして、撤回した論題名を見出しに含めるべきであり、簡単に編集者の手紙欄などで掲載してはならない」と、ICMJE（International Committee of Medical Journal Editors）は「研究知見の撤回声明」[1]で注意を喚起していた。近年のURM（Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals）では、さらに「論文が撤回される理由を説明」するよう勧告している。

PubMed/Medlineから得られる日本の撤回論文を対象に、さまざまな視点から分析を試みたものである。日本の撤回論文の特徴を明らかにしてみたい。

2．調査をどのように行ったのか

日本からの撤回論文を識別するために、PubMed/Medline（以下PubMed）を対象に、出版タイプ（publication type）の「retracted publication」を持つ論文を特定し、所属先住所に「Japan」とあるもので限定した。また、検索漏れを防ぐために、「retracted publication（publication type）」と「Japan（all field）」でも検索した。結果として、98件の日本からの撤回論文が調査対象として得られた。調査は、2011年1月24日に行い、個人文献管理ソフトであるProCiteにダウンロードした。撤回理由を明らかにするためには、撤回論文に対応したお知らせである「撤回公告（retraction notice）」を収集した。撤回理由は、以下のように分類した。「捏造」、「改ざん」、「盗用」、「重複発表」、「出版側のミスによる重複発表」、「捏造or改ざん（両者の識別が困難なもの）」、「研究倫理違反」、「誠実な誤り（honest error）」、「不明（理由が示されない）」の9項目に分けた。さらに、撤回論文掲載誌ランク、撤回論文発表機関ランク、撤回理由を不正行為によるものと誠実な誤りによるものに分けたシェア変化、医中誌Web[2]やMedline1988-2008を対象にしたWager & Williams調査[3]との撤回理由の比較などを行った。

3．撤回論文数をめぐって

PubMedを用いて、世界の生命科学論文数をめぐる近年の概況を整理してみよう（2011年8月12日現在）。1991年から2010年の20年間の累積文献数は、11,260,731であり、そのうち655,801が日本からの収載論文数であった。この20年間の日本論文の占める世界シェアは、5.8%になった。撤回された論文について、1991年から2010年の20年間の世界の累積論文数をみると、1639になり、そこに占める日本の撤回論文シェアは6.8%（112）であった。PubMedから見て、世界の撤回論文における日本論文シェアは6.8%と、世界文献に占めるシェア（5.8%）よりも高くなっていた。これは、日本論文が撤回について適切に対処している結果ともいえるが、撤回につながるような研究が多いともいえる。

撤回論文の発生率について、PubMedデータから見てみよう。1991年から2010年の20年間の世界における撤回論文の発生率は、10万件当たり15件になり0.015%であった。日本の撤回論文発生率は、10万件当たり17件になり0.017%を示していた。この低い撤回論文発生率からは、撤回が編集者や著者たちに十分理解され、運用されているとはいえない現状が示されている。

今回分析対象とした、日本の撤回論文の発表年による論文数変化を図1に示した（2011年1月集計）。1990年代は低調であったが、2001年以後になり撤回

論文の出現数が増大した。2009年から2010年データは、今後さかのぼって撤回処理がされることで増える余地を残しており、減少しているとは読めない。

4．撤回理由

どのような理由で撤回されているのかを明らかにするためには、撤回論文に対応する撤回公告（retraction notice）を収集し、それらの記載をもとに判断することにした。科学研究の不正行為として定義されたFFP（fabrication：捏造、falsification：改ざん、plagiarism：盗用）のうち、何が主要な撤回理由になっているのか。誠実な誤りの占める比率はどのくらいか。読者が理由を判断できる明確な記載がなされているだろうか。

日本の撤回論文98件の理由を、その多い順から表1に示した。誠実な誤りが30件（構成比31%）でトップにあげられ、以下改ざん（19件）、捏造（12件）、重複発表（10件）と続いた。「捏造or改ざん」とした9事例のうち7事例は、関係者の死により、最終的にいずれかに決着させることが困難であった。重複発表により撤回された事例で、制作を担当した出版社側の誤りで重複して印刷されたものが3件あり、著者側にはまったく責任の無い事例もあった。「不明」の6件は、撤回の理由が記載されておらず、そのうちの3件は生化学の一流誌であるJournal of Biological Chemistry誌であった。撤回理由は明確に読者へ開示されるべきである。不正行為の代表であるFFPを理由とした撤回数は、46件になり撤回論文に占める構成比は47%になった。

撤回理由を、不正行為によるものと、誠実な誤りのよるものに分け、5年ごとの発生数を図2にまとめた（1989-1995は7年間）。興味深い結果が示されており、近年になるほど、誠実な誤りよりも、不正行為を理由にした撤回論文が増加していた。

撤回理由の表記の際、著者は出来るだけ穏便な言葉で、説明しようとする傾向がある。編集者は、撤回理由の記載にあたり、誠実な誤りによるものか、FFPを含め研究の公正さに抵触するものであるかを、できるだけ正確に表現するよう著者側に働きかけるべきである。

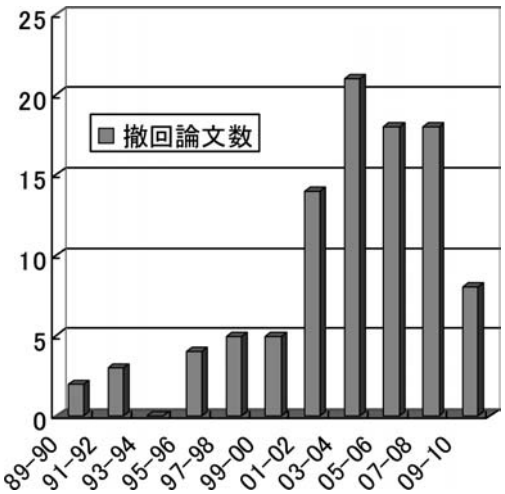


図1．PubMedから見た日本の撤回論文の発表年変化
調査ソースPubMed Jan 24, 2011(N=98)

表1．撤回の理由から見た件数

撤回理由	論文数	構成比
誠実な誤り(honest error)	30	31%
改ざん	19	19%
捏造	12	12%
重複発表	10	10%
捏造or改ざん	9	9%
不明	6	6%
盗用	4	4%
重複発表:出版側のミス	3	3%
研究倫理違反	3	3%
捏造･改ざん･盗用	1	1%
捏造･改ざん･研究倫理違反	1	1%
合計	98	100%

調査ソース:PubMed Jan 24, 2011(N=98)

5．撤回論文掲載誌と発表機関の特徴

撤回論文を掲載している雑誌を識別し、掲載誌ランクを作成した（表2）。1位は、Journal of Immunology、2位はInfection and Immunityと、免疫学の主要誌があげられ、9位にもClinical and Experimental Immunology

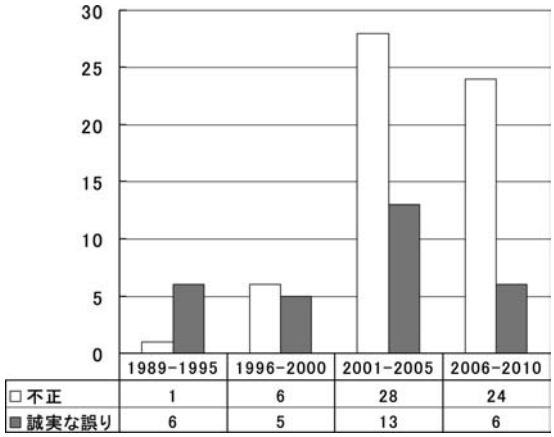


図2．撤回理由を不正行為（FFP、重複、倫理違反などを含む）によるものと誠実な誤り（Honest error）に分けた5年間ごとの変化：調査ソースPub Med Jan 24, 2011

表2．撤回論文掲載誌ランク

順位	雑誌名	論文数
1	J Immunol	8
2	Infec Immun	5
3	Blood	4
〃	J Biol Chem	4
5	Biochem Biophys Res Commun	3
〃	Cancer Sci（Jpn J Cancer Res）	3
〃	Nat Med	3
〃	Science	3
9	Am J Respir Cell Mol Biol	2
〃	Chest	2
〃	Clin Exp Immunol	2
〃	Int J Urol	2
〃	Nature	2
〃	Neurology	2

PubMed Jan 24, 2011 N=98

と免疫学誌がリストされた。分野から見ると、免疫学に加え、生化学の主要誌であるJournal of Biological ChemistryやBiochemical and Biophysical Research Communicationsも上位であげられていた。また、Nature Medicine、Science、Natureなどの一流総合誌もランクリストにあり、撤回論文は著名な主要誌を舞台に発表されていた。

出版社側のミスによる3件の重複発表論文を除外し、撤回論文数による発表機関ランクを作成した（表3）。3編以上の発表機関は8機関になり、トップは東京大学の14論文であった。2位は鹿児島大学で、2007年に明らかにされた同大学での論文不正事件に関係する13編の撤回論文である。共著者は、データの捏造や改ざんに直接的な関与はしていないことが、大学の調査で示され、不正を行った若手研究者の死により事件は終息した。オーサーシップの視点からみると、13編の撤回論文のうち、若手研究者が筆頭著者になっていた論文は7編、第二著者になっていたのが6編であった。若手研究者が第二著者になった不正論文の筆頭著者は、どのような経緯で決められ了解したのだろうか。論文の執筆責任を筆頭著者の立場で共有した研究者は、自らの問題として説明されるべきである。

東京大学（1位）、大阪大学（3位）、東北大学（5位）の3大学は、日本を代表する研究大学であり、7位以内の鹿児島大学、琉球大学、長崎大学は、九州・沖縄地区の国立大学であった。私立大学では東京慈恵会医科大学が6位、研究所としては国立精神・神経センター神経研究所が7位であった。

表3．撤回論文発表機関ランク

順位	機関名	論文数
1	東京大学	14
2	鹿児島大学	13
3	大阪大学	6
〃	琉球大学	6
5	東北大学	5
6	東京慈恵会医科大学	4
7	国立精神・神経センター神経研究所	3
〃	長崎大学	3

PubMed Jan 24, 2011 N=95,出版側ミスによる重複発表3件を除外

6．撤回理由を比較する

今回の日本の撤回論文を分析するうえで参考になる調査結果がWager & Williamsにより発表された。それは、1988年-2008年のMedlineから収集した撤回論文（870）の三分の一をランダムにサンプリングし、312の撤回論文を分析対象とした調査である。雑誌編集者がどのような理由から撤回を行うかを明らかにしている。この論文から得られた世界の生命科学領域の主要誌の撤回理由調査を比較対象として、今回の日本論文98編の撤回理由との違いを比べ、さらに医中誌Webから見た撤回論文の撤回理由とも比較してみたい（表4）。なお、Wager & Williamsの調査と、今回の調査とでは、必ずしも同一の考えで理由が分類されておらず、一部を読み替えたり、加えたりしている。例えば、Wager & Williams調査で「結果を再現できない（not replicate findings）」事例は「誠実な誤り」に加え、「許可無くデータを使う（data used without permission）」は「盗用」と読み替えている。なお、捏造と改ざんは、区別されるべきであるが、関係者の死去により明確化できなかった事例もあり、「捏造・改ざん」と一緒にしてまとめた。

Wager & Williams調査の特徴は、「誠実な誤り」が39%にのぼる点である。不正行為の内容では、「盗用」が21%と最大であった。「捏造・改ざん」は9%と少なく、FFPの合計は30%でしかない。FFP以外の主要な不正として、「重複発表」が17%になっていた。一方、日本論文を対象にした今回の調査では、同様に「誠実な誤り」が31%と高い比率を示した。FFPを撤回理由とする比率は47%と、3調査の中で最も高いが、Wager & Williams調査では「盗用」が21%と主体で、日本論文調査では、「捏造・改ざん」が42%を占め、盗用は少なかった。撤回理由となるFFPの構成比率の違いが、世界の傾向と日本論文の間で明らかにされた。国や地域による違いも存在すると思われる。各雑誌に掲載された撤回公告を読み、理由をチェックしていったが、具体的な理由が不明なものが、Wager & Williams調査で5%、日本論文調査でも6%存在した。出版・編集側の責任で、できるだけ撤回理由を明記し透明性の高い編集がなされるべきである。

Wager & Williams調査と日本論文調査の結果から、

表4．3調査の撤回理由を比較する

3調査 撤回理由	Wager & Williams調査 PubMed/Medline(N=312)	日本論文調査 PubMed/Medline(N=98)	医中誌Web調査 (N=34)
誠実な誤り(honest error*)	39%	31%	3%
盗用**	21%	4%	32%
重複	17%	10%	35%
捏造・改ざん	9%	42%	6%
その他の不正	7%	4%	9%
不明	5%	6%	15%
出版社のミス	1%	3%	0%
合計	100%	100%	100%
*not replicate findingsを含む。**Data used without permissionを含む。			
FFPによる撤回比率	30%	47%	38%

医中誌Webの結果について検討する。「誠実な誤り」が3%と少なく、国内誌の編集者は「誠実な誤り」による論文を、取り組むべき撤回対象とみなしていないのではないだろうか。撤回理由となるFFPでは、Medlineの日本論文調査と医中誌Webの結果は対照的で、日本論文調査では「捏造・改ざん」が主で、医中誌調査では「盗用」が主であった。また、撤回理由が不明なものが15%と高く、当該論文について所属機関による調査委員会の不徹底さに起因するかもしれないが、編集者はこの問題に正面から向き合うべきである。さらに、Wager & Williamsらが結論で述べているように、「雑誌の撤回を記載するフォームは統一されていない。撤回の理由が記載されていないこともあり、不正行為に起因するものか、誤りによるものかが区別できない」という課題が指摘されている。編集者と科学界は、撤回処理に前向きに取り組む必要がある。

なお、撤回理由を識別するにあたり、名古屋大学名誉教授林博司先生から専門的助言を得たことに感謝申しあげます。

文献・資料

1） International Committee of Medical Journal Editors. Retraction of research findings. Ann Intern Med 1988; 108(2): 304.
2） 山崎茂明. 医中誌Webから見た撤回論文. あいみっく 2011; 32(2): 36-8.
3） Wager E, Williams P. Why and how do journals retract articles? An analysis of Medline retractions 1988-2008. J Med Ethics 2011; 37(9): 567-70.

この人この研究

上　昌広 先生

Profile

かみ　まさひろ先生
東京大学医科学研究所

1993年　東大医学部卒
1999年　同大学院修了。医学博士
　　虎の門病院、国立がんセンターにて造血器悪性腫瘍の臨床研究に従事
2005年－　東大医科研探索医療ヒューマンネットワークシステムを主宰し
　　医療ガバナンスを研究
　　帝京大学医療情報システム研究センター客員教授
　　周産期医療の崩壊をくい止める会事務局長
　　現場からの医療改革推進協議会事務局長を務める

現場からの医療改革

私は93年に東大医学部を卒業した血液内科医だ。同期がオウム事件で逮捕された世代といえばイメージしやすいだろうか。学生時代は全学の剣道部に入っており、殆ど授業に出席しなかった。劣等生である。

卒業後は、大した考えもなく第3内科を選んだ。当時の教授は矢崎義雄先生。教授回診では医局員の雰囲気が一変した。「とんでもないところに来た」と後悔したことを覚えている。

その後、大学院に進学し、故平井久丸先生のご指導のもと、血液内科の診療や分子生物学を学んだ。当時は癌抑制遺伝子の研究が花盛りで、小川誠司先生（現東大附属病院 特任准教授）の下に割り振られた。生来、不器用でいい加減なせいか、実験は失敗の連続だった。結局、癌抑制遺伝子の研究では結果を出すことができず、真菌感染症の遺伝子診断で学位を取得した。幸運にも、この研究は実用化された。GeniQという名前で大塚アッセイから市販されていたので、ご存じの方も多いだろう。

＊

99年に大学院を卒業してからは、虎の門病院血液科に勤務。2001年には国立がんセンター中央病院幹細胞療法室に移った。

この時期の血液内科の臨床では、さまざまなブレークスルーがあった。代表的なのはグリベックなどの分子標的治療薬と、前処置を弱めた骨髄移植（ミニ移植）や臍帯血移植の開発だ。私は後者に従事した。白血病や悪性リンパ腫は勿論、転移性腎がんや大腸がんなどに対する骨髄移植の臨床研究を立ち上げた。丁度、団塊世代が50代に差しかかる頃で、患者数も急増し、臨床研究の進行は順調だった。

全国から有望な若者が集ってくれた。例えば、アメリカから村重直子さんが帰ってきた。後に、厚労省で舛添前厚労大臣を補佐して医療改革を推進した人物だ。『さらば厚労省』という著作をご存じの方も多いだろう。また、先日、原発作業員の造血幹細胞採取に関する意見をランセットに発表した谷本哲也君（現PMDA）、JR東日本でエキナカ医療をサポートしている小林一彦君（JR東京総合病院　血液腫瘍内科・主任医長）、臨床医

ネットとして勤務医の声を発表しつづけている濱木珠恵さん（都立墨東病院血液内科医長）、PMDAで安全対策を推進する堀 明子さんなど、当時のチームの一員だ。

共同研究者の中にも魅力的な人が多かった。エキナカクリニックを営み、規制改革会議で活躍している久住英二先生（現ナビタスクリニック立川院長）や、朝日新聞がんワクチン事件で不当な記事に抗議した小松恒彦先生（当時　筑波記念病院内科部長、現帝京大学内科教授）らがいる。大変刺激的な毎日だった。このようなメンバーが、今も、当研究室を支えてくれている。

＊

しかしながら、国立がんセンターにいて、様々な問題意識を持つようになった。最大のものが「お上頼み」だ。毎日のように「本省」「班研究」という言葉が飛び交い、思考停止に陥っていると感じるようになった。科学に権威は不要だ。

また、組織を実際に仕切っているのが、厚労省から出向している医系技官であることを痛感した。彼らが研究費を配るため、誰も頭があがらない。厚労科研は公募の体裁をとっているが、身内で山分けしているのが実態だ。こんな環境では人材は育たない。特に、部長以上の幹部職員の問題処理能力は低かった。政権交代後、外部から理事長を招聘せざるを得なくなったのもやむを得ない。

＊

このころ、診療グループ内で軋轢が起こった。いま思えば、笑って済ませることだが、当時は真剣に悩んだ。この頃、相談に乗ってくれたのが、土屋了介副院長（現がん研究会理事）と鈴木寛参議院議員（前文科副大臣）である。土屋先生は医局旅行で酒を飲んでから親しくなった。鈴木寛さんは高校の先輩だ。

両名とも、今や我が国の医療を代表する人物だが、当時は時間があったのだろう。毎週のように酒を飲みながら、色んな話をした。彼らとの議論を通じ、血液内科に拘泥することなく、現場から日本の医療を改善していこうと思うに至った。当時、がん対策基本法制定の議論の真っ只中で、患者からの政策提言がホットなテーマであった。

＊

2005年10月、東大医科研に異動した。財務省から出向していた中井徳太郎教授や宮野悟教授（情報工学、ゲノムセンター）らが調整し、探索医療ヒューマンネットワークシステムという部門（現先端医療社会コミュニケーション分野）を立ち上げてくれた。研究室には、デューク大学から田中祐次君、虎の門病院血液科から松村有子さん、佐賀大学看護学科から児玉有子さん、東大血液内科から西村有代さんが馳せ参じてくれた。何れも東大や虎の門病院で一緒に働いた仲間だ。

＊

多くの方々は、「私たちの研究室は何をするところか」と疑問に思われるだろう。確かに研究室の名前を聞いても、何をしているか、よくわからない。このような質問を受けたとき、私は「医療現場の具体的事例を対象に、医療現場のガバナンスを研究する部門です。このような活動を通じ、ノウハウを蓄積、人材を育成することで、日本の医療を良くしたいと思っています」と答えることにしている。

＊

東大医科研に異動して、最初の大きな経験は福島県立大野病院事件だった。2006年2月、鈴木真　亀田総合病院産科部長からの「友人が逮捕された。起訴されるそうだ。助けて欲しい」という電話が入った。鈴木寛さんに相談したところ、「刑事事件になれば医療界は崩壊する。社会に正確な情報が伝わるように、徹底的に騒がなければいけない」と言われた。鈴木さんは「医者は世間知らず」と思っただろう。私は、刑事と民事の区分もついていなかった。

この日から、周産期医療の崩壊を食いとめる会が立ち上がり、会長には故佐藤章　福島医大産婦人科教授が就任した。面識がないにも関わらず、深夜に自宅に電話した。そのとき、「初めて本当に助けてくれるという人が出てきた。有り難い」と言われたことが記憶に残っている。

この活動に仙谷由人さん、足立信也さんや舛添要一さんなども参画し、超党派の支援体制を作った。一方、私は、海野信也　北里大学産科婦人科教授らとともに事務局を担い、署名活動を展開した。このような活動が、多少はお役には立ったのだろうか。2008年8月20日、福島地裁は無罪判決を下した。判決当日、故佐藤教授と飲み明かしたのは今でも良い思い出である。この事件は、血液内科以外の分野に取り組んだ初めての経験だった。様々な人と出会い、御世話になった。そして、国民が動けば、社会は変わることを学んだ。

＊

この事件の経験から2006年に立ち上げたのが、医療ガバナンス学会である。毎年11月に東大医科研講堂で「現場からの医療改革推進協議会シンポジウム」を開くと共に、MRICというメールマガジンで情報を配信している。2011年8月現在、約5万人に配信しており、村上龍氏が主宰するJMMや日経メディカルオンライン、楽天の内憂外患、JB Press、ライブドアなどに転載されることもあり、数十万人に配信されることもある。手前味噌であるが、医療界で影響力のあるメディアの一つに成長したと考えている。

話がそれたが、医療ガバナンス学会の目的は、有志が機能的に連携する「シンクネット」である。これは、霞ヶ関が内に閉じたシンクタンクであることを意識した。インターネット社会では、信頼関係がある仲間が連携することで、大きな力を発揮できるはずだ。

事務局は私と鈴木寛さんが務め、発起人には、活動を共にしてきた土屋了介先生や佐藤章先生らが名を連ねた。政界からは仙谷由人さん、足立信也さん、舛添要一さん、世耕弘成さんなどが参加した。その後の彼

らの活動はご存じの通りである。

政治家の中で、特に記憶に残っているのは舛添さんだ。彼が東大教養学部の指導教官だったというご縁から、大臣在任中は頻回に情報を交換した。非常に有能な政治家で、多くの情報を把握し、最終的には自らが政治判断を下した。圧巻は、自民党政権下で医学部定員削減の閣議決定を撤回させたことだ。救急車たらい回し報道の世論を追い風に、抵抗勢力を押さえ込んだ。彼のやり方は非常に勉強になった。いまの政務三役とは雲泥の差がある。

*

大野病院事件後も、様々な問題に積極的に関与した。例えば、2005年には大学時代からの友人で、朝日新聞を退職した川口恭さんが「ロハスメディカル」を立ち上げるのを手伝った。また、2006年には大学生と一緒に、新宿駅にコラボクリニックという診療所を立ち上げた。コンビニ・クリニックの走りだ。現在、前述のナビタスクリニックに発展している。また、2006－8年の医療事故調騒動、2008年の医学部定員増、2009年の新型インフルエンザ騒動、抗がん剤高額療養費問題、2010年の帝京大学アシネトバクター事件、朝日新聞がんワクチン報道事件でも、現場から社会に発信を続けた。

*

このような活動を通じて痛感したのが、医療を良くするのは世論であり、世論に影響するのはメディアということだ。メディアと言えば、大手新聞・テレビなどのマスメディアから、週刊誌・業界誌・ネットメディアなどまで様々だ。兎角、記者クラブに注目が集まりがちだが、このようなメディアは一枚岩ではない。メディア間で複雑なネットワークが構築されている。最近はツイッターやフェースブックなどのSNSが発達し、状況は更に複雑化している。

私たちの研究テーマは、この部分である。当初、がんを対象にメディア報道を調査した。一連の研究成果はJ Clin OncolやLancetなどで頻回に取り上げて頂き、医療とメディアの関係は、世界共通の課題であると痛感した。最近は、調査の対象を週刊誌やマンガなどに広げるとともに、東大医科研の宮野研究室と共同で、情報工学的アプローチを用いた解析に取り組んでいる。私にとって、スパコンを扱う人々は宇宙人のような存在であり、苦戦の連続である。

*

このような活動を継続しているなかで起こったのが、東日本大震災だ。ご縁があって、福島県浜通の人々と知り合い、研究室をあげて支援を続けている。私も、すでに相馬・南相馬に20回以上入った。現地で放射線の説明会を行ったり、飯舘村・川内村・相馬市などで住民の健康診断を実施している。また、研究室の坪倉正治医師は、南相馬市立総合病院の非常勤となり、診療に従事している。このような活動を通じ、現地の人々と親しくなり、信頼関係が出来たように感じる。現場での積み重ねが、やがて研究へと結実すると信じている。浜通は医師不足だ。サポートを求めている。もし、ご興味がおありの方は、私までご連絡いただければ幸いである。

あいみっくだより

SELIMICリニューアルから2年

（財）国際医学情報センター　安全性情報部長　**秋本　恒雄**

1．はじめに

IMICが作成している国内医薬品安全性情報データベース、SELIMIC（SafEty information Literature in IMIC）は1994年から提供を開始しています。その後、海外の安全性ガイドラインであるICHのE2DやEMAのVolume9Aの要件にも対応できるように情報の採択範囲を拡大すると共に、Web検索システムの全面改修を行い、2010年4月に新SELIMICとしてリリースいたしました。新SELIMICは既存のユーザーの方からも好評を得て、また大手の医薬品企業を含む新規のユーザーもますます増加しています。本当にありがとうございます。今回のコラム（あいみっくだより）では新SELIMICリリース後2年間の出来事をご紹介いたします。

2．想定外だったデータ数

医薬品産業のグローバル化により、国内GVPだけでなく海外の安全性規制にも対応しなければならない医薬品企業のニーズにお応えする為に、SELIMICの採択範囲を副作用（ADR; adverse drug reaction）から有害事象（AE; adverse event）まで広げることとしました。また、Volume9Aが求めているSpecial Situationsにも対応して、安全性情報の有無に関わらず妊婦・妊産婦の投与例や小児への投与例等も収載することにいたしました。そのため、事前に新SELIMICのために作成するデータの増加見込みについて検討いたしました。国内の医薬系データベースである医中誌WebやJMed Plusでテストサーチを行った結果、採択範囲の拡大によって作成するデータは約1.4倍に増加すると想定し、スクリーニング担当者、データ索引者、書誌データ作成者の増員を行い、2010年2月より新たな採択基準で業務をスタートしました。しかし、実際に索引作業を行ってみると作成データ数は従来の2倍まで急増することになりました。索引者もADRとAEの判別に議論を重ねながら索引作業を続け、連日、夜遅くまでSELIMICデータを作成し続けていましたが、春の学会シーズンに大量の抄録集が集積し、ついに恐れていた事態が発生してしまいました。

3．IMIC全体でのバックアップ

SELIMICは雑誌・抄録集のスクリーニング終了後、2週間以内のデータアップを目標にしていましたが、想定を超えるデータの増加に索引体制が追いつかず、データ作成の遅延が発生してしまいました（ユーザーの皆様には大変なご迷惑をお掛けいたしました。この紙面をお借りしてお詫び致します）。この事態に対応するため当時の相川理事長以下、IMIC全体でバックアップすることになりました。人員の追加、職員の新規採用は勿論ですが、各部門から在籍支援として数名が1日数時間SELIMIC業務の支援に入り、また、SELIMIC業務従事者はゴールデンウィークや休祭日にも輪番で出社し、データの滞貨解消に取り組みました。2010年の夏頃には一旦目処がつきつつありましたが、秋の学会シーズンには大量の抄録集・プログラム集が入荷し、再び滞貨が増加して一進一退の状態が続きました。しかし、教育研修が終了した新人職員達が索引作業に取り組み始めると、急速な勢いで滞貨解消が進み、2011年の初頭にはついに滞貨を解消し、スクリーニング終了後2週間以内のデータアップをルーティンとすることが出来ました。

4．システムバリデーションへの対応

ここ数年コンピュータ化システムに関するグローバルな規制要件に関して大きな動きがありました、21CFR Part11はもとより、EUのGAMP5、国内においても『医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドライン』が制定され、医薬品業界もその対応に追われています。2009年に受託安全確保業務を契約委託してくださっている医薬品企業に、英国医薬庁（ＭＨＲＡ）のINSPECTIONが入る事になり、委託先であるIMICもAUDITの対象となりました。事前に委託元の担当部署による模擬AUDITを2日間受けた際に、SELIMICのシステムバリデーションについて指摘事項があり、その対応を進めることとしました。その結果、IMICは2011年2月に全社的な『コンピュータ化システムの品質保証ガイドライン』を制定し、GXPデータを作成・提供する業務に使用するシステムはバリデーションを含む品質保証を担保することとしました。SELIMICについてはシステムの全面改修の時期でもありましたので、先行して2010年10月に新SELIMICユーザー要求仕様書、機能仕様書、テスト仕様書等を定め、システムテストを実施し、また、監査証跡を取得する仕組みを取り入れることによりシステムバリデーションを整備いたしました。

5．品質保証

SELIMICの品質保証については、システムバリデーションの対応と同時に、データの品質管理を向上するた

めにSELIMIC標準作業手順書（SOP）、プロセスマップ、業務マニュアルの整備を行いました。また、データの質を向上する為にはSELIMIC業務従事者への継続的な教育訓練は欠かせません。IMICは、研修委員会が2010年4月にIMICの全社的な教育訓練計画書を定め、基礎医学・薬学（疾病と治療、薬理学、薬剤学など）、法規・制度（薬事法、GVPなど）、データベース、文献スクリーニング、医学英語、EBM、著作権、抄録作成、図書館情報学等の社内教育プログラムを開始しました。2011年4月には研修管理システムが稼動してスムーズな受講体制が整備されるようになり、実施記録の体系的な保存やe-ラーニングによる自己学習も可能になりました。講師は慶応義塾大学病院の医師を中心とした外部講師と社内講師を併用しています。SELIMIC業務従事者も、このような社内教育訓練に参加してスキルの向上に努め、SELIMICデータの品質を確保し、ユーザーの皆様の要求基準を満たせるように日々努力しています。

6．今後のSELIMIC

GVPでは広範囲で速報性の高い安全性情報が求められますが、SELIMICは毎年進化していく安全性データベースを目指しています。昨今は規制当局のINSPECTIONの際に、システム、検索手法、データのバリデーションの要求水準が高くなっています。2011年度はSELIMICの情報源のバリデーションに取り組みたいと考えております。SELIMICは国内約640誌の医学雑誌と、約4,000件の学会・研究会（地方会含む）の抄録・プログラムを情報源としていますが、新たな臨床系雑誌の発刊や医薬系学会の発足により情報源は毎年変化しています。商用データベースから安全性情報を網羅的に抽出する検索式を立案し、抽出、解析後のデータをベンチマークとして、SELIMIC対象誌、対象学会抄録とのマッチングを行うことにより、採択雑誌選定の信頼性を確保したいと考えています。また2012年にはVolume9Aが改訂されると聞いておりますので、国内だけでなく、海外安全性規制の動向にも注視してSELIMICをより利便性の高いデータベースに発展させ、ユーザーへのサービス向上を目指してまいります。

あいみっく図鑑

作・絵
A. K.

編集後記

■平成23年の不安な夏、懸念された電力不足も国民の節電努力によって、今のところ（8月5日現在）、東電管内では何とか凌ぐことが出来そうです。昨年のように、9月下旬まで厳しい残暑が続く可能性がありますので安心は出来ませんが。電力消費量を見ると、相当徹底した節電努力がなされているように思います。節電協力と言われても、電気は使い放題という前提で設計された社会生活においては、職場や家庭といった電気のユーザーサイドで出来る事には自から限界があります。生産や生命を犠牲にすることなしに、夏場の今以上の節電は無理でしょう。福島原発事故は、単なる電力不足の問題を越えて日本の近代化に関する根本的な問題を提起しているように思います。事故後に報道された専門家集団や政治家達の言動をみると、私たち日本人には「原子力」を扱う能力があるのかどうか暗澹たる気分になります。日本は明治以降、西洋に肩を並べるために近代化を急ぎ、西洋の文物を積極的に摂取し、諸制度を移入してきましたが、その摂取にあたっての姿勢は和魂洋才というものでした。今回の事故は、この和魂洋才の限界を露呈してしまったような気がします。原発事業について、国民を安全神話で籠絡して進めてきた国策事業だった事を今更否定はできません。今回の事故によって、その事業を進めるための方便としての安全神話を国や企業の専門家集団も信じていたという、まさにミイラ取りがミイラになっていたという俄かには信じられない事実が明白になった訳です。被爆国民でありながら、要は原子力に対する認識が甘かったという事でしょう。これは政府や民間企業など一部の人間の過失として済ませられる問題ではないと思います。その危険度において従来の技術革新とは全く異質な原発に対しても水力発電や火力発電と同様な態勢をとってきたという事実は、日本人、日本社会の本質として考えるべき問題だと思います。日本はこれを機に変わらざるを得ないだろうし、未来の日本人は、日本近代史について、2011年3月の福島原発事故を1945年8月15日と同様に、歴史の切断点として捉えるだろうと思います。（編集長）

■京都に行ってきました。周りの人に「8月の京都は暑いよ～」と言われましたが、本当に暑かった・・。陽射しに耐えられず、日中は喫茶店で涼んでばかりいました。その代わり、夜行性になりましょう、と特別拝観中の清水寺へ。満月に照らされた清水の舞台から見下ろす夜景は素敵でした。やっぱりどの季節に来ても、京都っていいですね。次は紅葉の季節に行こうと思います。（カピバラ）

■先日、通信販売の大手外資企業が行っている独特の倉庫管理の方法をテレビで見ました。倉庫では通常、種類別に商品を置く棚が決まっています。入荷したら分類して決められた棚に置き、注文があったら複数の商品をそれぞれ置かれている棚に取りに行きます。ところが、その企業では商品を分類せず入荷順に棚に置くだけ。商品はバーコードで置いた棚が記録され、注文の商品を取りに行くときはコンピュータが自動的に最も効率のよい倉庫内のルートを計算し指示してくれるのです。日々の業務の中でも、少し発想を変えることで大きく効率が改善できることがあるかも知れないと思わされた次第です。（スー）

（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国内外の医・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。

ファーマコビジランスサービス

■ 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平成17年度改正薬事法対応の市販後安全性情報サービスです。

■ SELIMIC Web
SELIMIC　Webは、国内文献に含まれる全ての医薬品等の安全性情報をカバーする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です。

■ SELIMIC-Alert（国内医薬品安全性情報速報サービス）
医薬品の安全性に関する国内文献情報を速報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
平成17年度改正薬事法の「生物由来製品」に対する規制に対応したサービスです。

文献複写・検索サービス

■ 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。

■ 著作権許諾サービス
学術論文に掲載されている図や表を、自社プロモーション資材へ転載するために権利処理を行うサービスです。

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。

翻訳サービス

■ 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。

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。

■ 文献情報統合管理システム「I-dis」
開発やインフラ構築のコストを抑えた、ASP方式の文献データベースシステムをご提供します。文献情報以外にも、社内資料や資材などの管理が可能です。

■ 抄録作成・検索語（キーワード）付与サービス
ご要望に応じた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、会議運営、学会誌編集などを承ります。

■ 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

■ 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
営 業 課 :03-5361-7094
大阪分室 :06-6203-6646