あいみっく

34(1) 2013

CONTENTS

Editorial
平成25年の年頭にあたって ..... 戸山 芳昭 1（1）

年間シリーズ 小児医療
第4回 小児血液がん ..... 鶴澤 正仁 2（2）

医学統計学シリーズ 第24回
臨床研究におけるバイアスの評価 ..... 森實 敏夫 7（7）

連載 論文発表の倫理 ⑲
メガ著者数論文の出現 ..... 山崎 茂明 15（15）

「この人・この研究」
第17回 仲野 道代先生 ..... 18（18）

IMICだより ..... 21（21）

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

表紙写真

冬の花は淋しい。繊細で傷つきやすく、寒いうちに花を落とし春につながるわけでもない。それが紅白でも。

あいみっく Vol.34-1

発行日　2013年2月15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、田村希世子、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

平成25年の年頭にあたって

国際医学情報センター理事長　戸山芳昭

新年明けましておめでとうございます。

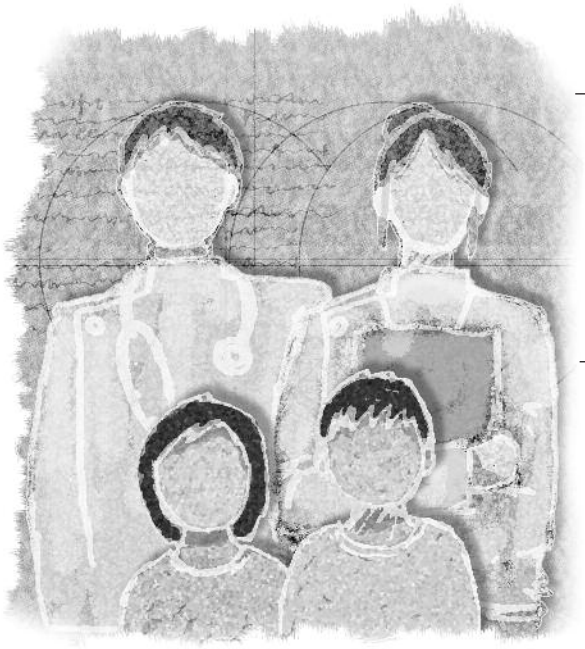
旧年中に皆様から頂きましたご厚誼、ご厚情に感謝いたすとともに、皆様にとりまして平成25年が素晴らしい1年となりますことをお祈り申し上げます。

さて、日本の医学界において昨年は素晴らしい年となりました。ご存じのように、利根川教授以来のノーベル医学・生理学賞を京都大学の山中伸弥教授が、iPS細胞を世に出してから6年という短期間で、しかも50歳という若さで受賞したことです。本当に素晴らしい快挙であり、日本の基礎医学、科学の質の高さを世界に知らしめてくれました。分化して皮膚になった細胞が、山中4遺伝子の導入により、何と細胞が初期化し、ESと同じような細胞に逆戻りさせることが出来るなんて、本当に夢の世界です。この快挙により、医学は完全に次の時代、別の次元に動いたことは確かでしょう。つまり、医学・医療界における大きな未知の扉を山中教授がこじ開けたということです。まだまだ、細胞の安全性や短期間で大量に細胞を増やすことが出来ない点など、解決すべき点は残されてはいますが、今年より眼科領域で先陣を切ってiPS細胞を用いた再生医療がスタートしますし、5年を目処に脊髄損傷再生への臨床応用も行われる予定です。また、このiPSにより創薬への道が大きく開けたことも確かです。日本初の素晴らしい研究成果が世界を駆け巡り、難病で悩んでいる世界中の多くの患者さんが一日も早く、iPSを使った治療や創薬により回復することを願っております。

このように、近年の基礎医学の目覚ましい進歩により、再生医療や分子標的治療、遺伝子治療なども現実化しています。例えば、関節リウマチは早期診断とMTXや生物製剤の使用により、確実に患者数は減少しています。また、有効な骨粗鬆症治療薬の使用により、高齢者の骨折も間違いなく減ってくるでしょう。死亡原因のトップにある癌も、健診率向上による早期診断に加えて、今後の遺伝学や分子生物学の進歩と最先端放射線治療などを組み合わせることにより、かなり制圧される時代になるでしょう。加えて、死因2位の心疾患や3位の脳血管疾患も予防医学や生活習慣の改善等により発症が防止され、運動器の健康が保てれば間違いなく人生百年の時代が到来するはずです。

しかしながら、我が国を含め世界は政治や経済、そしてエネルギー、食、環境問題などが次々に具現化し、大きな混乱期、変革期、移行期に入っているようです。医療・医学を含め、現在起こっている、そして今後起こる可能性の高い大きな変動をいち早く察知し、どう対峙していくかが重要な課題となります。こういう混乱した状況、先が見通せない状況下において重要なリソースは正確な情報収集と分析力、そして先見性と創造性にあると思われます。このような中、当財団は医療情報の分野において、正確かつ迅速な最先端医学・医療情報を提供するという重要な役割を果たすために今後も職員一同努力していく所存です。

今年、私どもの財団は法人移行が行われ、新生IMIC誕生の年となります。幸いにも、当財団には医師、歯科医師、獣医師、看護師、薬剤師、管理栄養士、司書、行政書士、Systemic Engineerなど多種多様な資格や能力を有する職員が多数在籍しております。今後は、これら職員の基礎知識とスキルレベルを一層高め、新たな事業展開も視野に入れ、皆様のお役に立ちたいと考えております。製薬業界や医療機器業界などの会員企業様はじめ、医学・医療、薬学、行政など広い分野の方々に、質の高い情報を正確かつ迅速に提供し、広く健康社会の構築に貢献することを財団の使命として、今年も事業を進めて参りますので、皆様のさらなるご支援とご協力をお願いする次第です。



シリーズ小児医療 第4回 小児血液がん

鶴澤正仁

愛知医科大学副学長　小児科教授

疫学と病因

小児血液がんはわが国で発生する小児がんで最も多く、その40-45%が血液腫瘍で占められる。最も多い病型は急性リンパ性白血病（ALL）で毎年600例ほど発生し、次いで急性骨髄性白血病（AML）、非ホジキンリンパ腫（NHL）の順となっている[1]（図1）。年齢別発症率は病型により異なり、ALLは就学前の3-6歳頃にもっとも多く発症するが、AMLでは特定の年齢層に多い傾向はない。一方、NHLは年齢と共に発症率が増加し続け、成人へと移行する。男女比は白血病ではほぼ同じだが、NHLは明らかに男児に多く女児の2.5-3倍である。

小児ALL細胞では多くの症例で染色体・遺伝子異常が認められるが、発病までのプロセスは明らかにされていない。近年では発症原因となる最初の遺伝子異常が起こる時期についての研究が、一卵性双生児に発生した白血病や、白血病患児の出生時に使用された新生児マススクリーニング時に残された血液を用いて行われた結果、予後の良い1-10歳のALLの多くは胎児期の細胞に最初の異常クローンが生じ、生後に起こる幾つかのイベントを経て発病に至ることが推察されている。

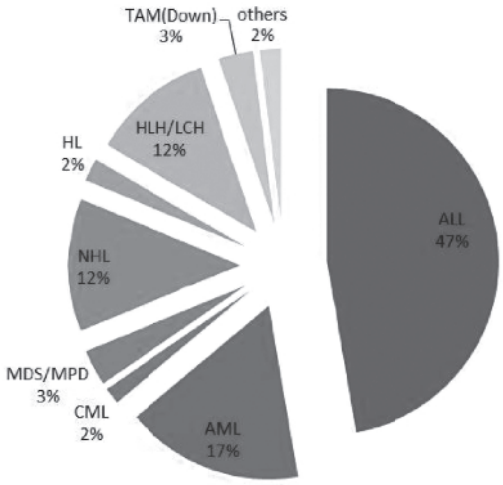


図1　小児血液がんの病型別頻度（2007-2009年度の集計）[1]

ALL、急性リンパ性白血病：AML、急性骨髄性白血病：CML、慢性骨髄性白血病：MDS/MPD　骨髄異形性症候群/骨髄増殖性疾患: NHL, 非ホジキンリンパ腫:HL、ホジキンリンパ腫:HLH/LCH:　組織球症/ランゲルハウス細胞組織球症：TAM（Down）、一過性骨髄異常増殖症

*

治療法の発達

小児白血病の化学療法は1947年にHarvard Medical Schoolの病理学の准教授であったDr. Sidney Farberが小児ALLの患者16名に対して葉酸拮抗剤を毎日筋注することにより10名の患者の寛解導入に成功したことに始まる。それから25年後の1970年代初めには米国のSt. Jude 小児病院において多剤併用化学療法と予防的頭蓋照射の組み合わせにより小児ALLに長期寛解をもたらし得ることが世界で初めて示された[2]。その後、ドイツのBerlin-Frankfurt-Munster（BFM）グループは1970年からの治療研究において、ビンクリスチン、プレドニゾロン、L-アスパラギナーゼの3剤に、ダウノルビシンを追加し（“Protocol IA”）、その直後にシクロホスファミド、6-メルカプトプリン、シタラビンにメトトレキサート髄注からなる "Protocol IB" を行う『寛解導入/早期強化療法（Protocol I）』を確立し、55%の無イベント生存率（EFS）を達成した。さらにBFM 76/79研究において "再寛解導入療法（Protocol II）"を組み込むことにより、白血球高値で定義される高危険群ALLにおいて約70%のEFSを達成した[3]。この『寛解導入/早期強化療法』および『再寛解導入療法』の有効性については、その後米国のChildren's Cancer Group（CCG）グループにより詳細な検討が行われ、小児ALL化学療法の必須要素として確立した。現在では、この "BFM骨格治療 "は国際的に広く用いられており、汎用性という観点からは最も「標準的」な小児ALL治療といえる。

わが国においても1980年前後には小児癌白血病研究グループ（CCLSG）、東京小児癌研究グループ（TCCSG）、九州山口小児癌研究グループ（KYCCSG）が、そして1997年には日本小児白血病研究会（JACLS）が設立され各グループで小児ALLの多施設共同治療研究が実施され、著明な治療成績の改善が得られてきた。その後、研究グループ間の壁を越えた大規模臨床研究の必要性が認識されるようになった結果、2002年に厚生労働科学研究費補助金「小児造血器腫瘍の標準的治療の開発に関する研究」班（主任研究者：堀部敬三）が発足し、その支援のもと翌年に4つの研究グループのグループ間共同研究を支援する目的で日本小児白血病・リンパ腫研究グループ（Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group, http://www.jplsg.jp/index.htm）が発足し、我が国における小児白血病・リンパ腫全国共同研究の体制が築かれた（図2）。現在、JPLSGは国内の小児血液がん治療施設のほとんど全てが参加施設になっており、データセンター（臨床研究支援機構、NPO OSCR）機能を強化することにより、常時10以上の臨床試験（研究）がNATIONAL STUDYまたはINTERNATIONAL STUDYとして実施されている（表1）。

*

病型別治療法

小児血液がんは最初にALL, AML, NHL, HLの4つの病型に大別され、さらに表面マーカー、遺伝子・染色体検査、病理組織検査結果などを基に細分類されて、より適切な治療を受ける（図3）。

ALL

B前駆細胞性ALL（BCP-ALL）、T細胞性ALL（T-ALL）、乳児ALL、Ph+ALLの4種類に分けてプロトコール治療が行われる。BCP-ALLが最も頻度が高くALL全体の85%を占める。1歳以上のBCP-ALLは年齢、初診時血球数、表面マーカー、染色体・遺伝子異常の有無、骨髄での寛解と中枢神経（CNS）浸潤の有無、治療1週目のプレドニン反応性、治療開始5/12週目の骨髄微少残存病変（MRD）量に基づいて最終的に標準リスク（SR）、中間リスク（IR）、高リスク（HR）の3群に層別化されて治療が実施される。各リスク群の5年EFSは80-90%, 70-80%, 50-60%であり、5年生存率（OS）は85-95%, 75-85%, 55-70%である。これまで使用されてきた予防的頭蓋照射は晩期障害予防のために廃止の傾向にあり、2012年より開始されたJPLSGの臨床研究B12では全廃されている。また造血幹細胞移植（SCT）も対象を厳選する方向にあり、B12ではHRでかつMRD高値例に限定されている。

T-ALLは全体の8-9%を占め、BCP-ALLに較べると予後はやや不良であり、5年EFSは70-80%である。T-ALLは年齢と共に発生率が上昇するため、JPLSGでは成人グループ（成人白血病治療共同研究グループ、JALSG）と共同で24歳以下のT-ALLを対象とした臨床研究T11を進めており、本研究では思春期・若年成人での小児型プロトコールの有効性と有害事象についても詳しく検証する予定である。

AML

AMLは従来のFAB分類から新WHO分類が基準となり、特異的な染色体異常を示すAMLは1つの疾患単位として認められるようになった。AMLは増殖促進的なClass I遺

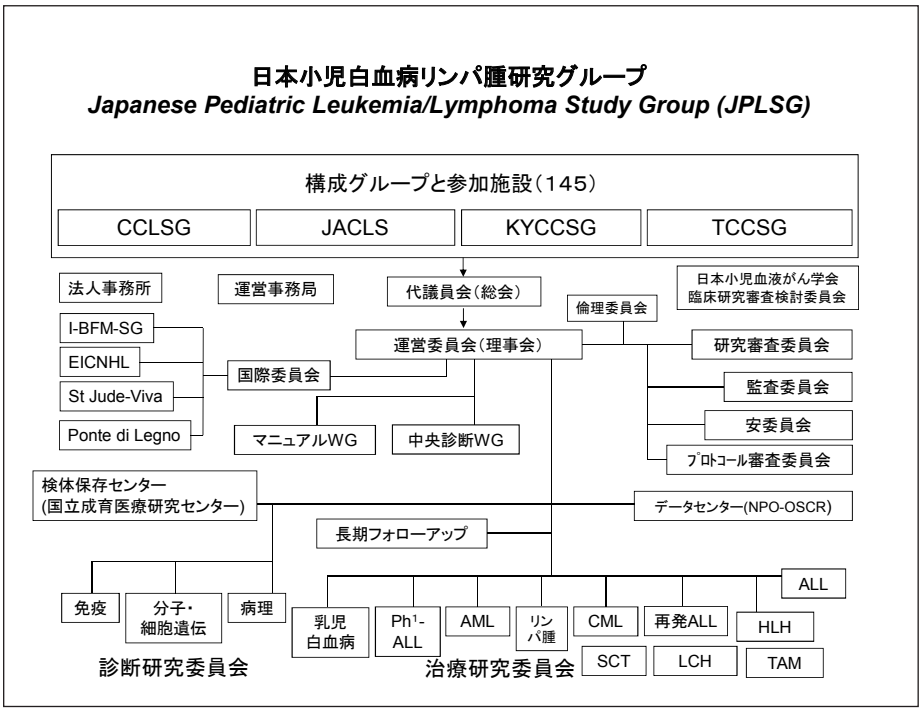


図2　JPLSGの組織体制

表1　JPLSG臨床研究一覧（2012/12/20現在）

臨床研究名	予定症例数	登録数	IRB 承認施設数	参加施設数
JPLSG 疫学研究(登録中)	−	−	143	145
ALCL99（国際共同研究、登録中）	−	164(27)	114	115
MLL03(登録終了)	70	63	126	126
B-NHL03(登録終了)	308	346	139	139
B-NHL03 G-CSF(登録終了)	90	60	81	81
LLB-NHL03(登録中)	48	27	137	137
ALB-NHL03(登録終了)	124	154	138	138
Ph+ ALL04(登録終了)	56	44	116	116
AML-P05(登録終了)	44	46	127	127
HLH-2004(登録終了)	50	90	108	108
AML-05(登録終了)	254	484	136	136
AML-D05(登録終了)	73	74	112	112
ALL-R08（I, II)(登録中)	157	126(I:64,II:62)	114	117
CML-08(登録中)	75	47	110	114
MLL-10(登録中)	70	37	113	119
TAM-10(登録中)	75	83	113	129
JMML-11(登録中)	43	7	71	98
ALL-RT11(登録中)	6-18(I 相)	1	12	16
ALL-T11(登録中)	147	46	116	141
AML-R11(登録中)	50	7	33	44
AML-D11(登録中)	50	12	81	136
LCH-12(登録中)	130	11	74	137
ALL-B12(登録中)	1560	3	19	142

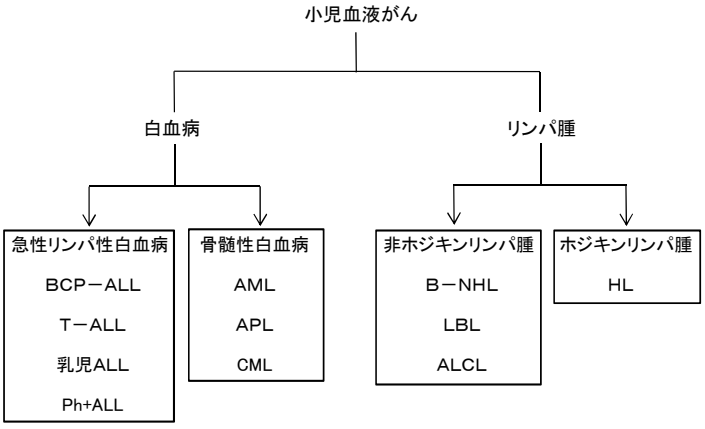


図3　小児血液がんの分類と治療

BCP-ALL、B前駆細胞性急性リンパ性白血病； T-ALL、T細胞性急性リンパ性白血病； Ph+ALL、ファイラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病； AML、急性骨髄性白血病； APL、急性前骨髄性白血病； CML、慢性骨髄性白血病； B-NHL、成熟B細胞性非ホジキンリンンパ腫； LBL、リンパ芽球型リンパ腫； ALCL、未分化大細胞型リンパ腫； HL、ホジキンリンパ腫

伝子変異と脱分化に関わるClass II遺伝子変異の相互作用により発症すると推察されているが詳細な機序は不明である。小児AMLで臨床的意義のある遺伝子変異としてはFLT3/ITD、C-Kit変異、CBF白血病、ダウン症児におけるGATA-1変異などがある。

ALLと比べればAMLの治療法と予後には大きな改善は認められていない。寛解導入療法は持続（または大量）キロサイドとアントラサイクリンの組み合わせが標準

であるが国内のAML99研究では寛解導入療法にエトポシドの先行投与を取り入れた結果、長期EFS60%と世界で最高レベルの生存予後を示した[4]。JPLSGではAML99に基づいたAML05研究を2005年から実施し、現在最終解析中である。

NHL

小児NHLは白血病と同様に全身性のリンパ系腫瘍なので初発例に対する外科的手術と放射線治療とはいずれも有効性が期待できず化学療法のみで治療する。造血細胞移植は化学療法反応例には適応はなく、再発例でのみ考慮する。化学療法は、①成熟B細胞系腫瘍（B-NHL）を対象とした短期パルス型治療法、②リンパ芽球性リンパ腫（LBL）を対象とした多剤併用のALL型治療法、③未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）を対象とした治療法から病理診断に基づき最適の治療プロトコールを使用する。

B-NHLにはバーキットリンパ腫と大細胞型リンパ腫が含まれるが、いずれに対しても短期パルス型治療が有効であり、標準的治療法として確立している。長期EFSは限局例で90-95%、進行例でも80-90%と極めて良好である。今後の治療目標は晩期毒性の強い主要薬剤であるアンスラサイクリンとエンドキサンの投与量をどこまで減らせるかが課題であり、フランスを中心とした国際共同研究でこれまでに最も成績が良かったFAB96研究の治療レジメンを標準アームとしてこれにrituximabを加えた試験アームによる比較割り付け試験（Inter-B-NHL2010）が開始されJPLSGも参加予定である。

リンパ芽球型リンパ腫の治療は急性リンパ性白血病類似の治療をおこなう。両者は生物学的に近縁であり、全く同一のプロトコールが使用されることも多い。リンパ芽球型リンパ腫の標準的治療は確立されていないが、これまでに最も良好な治療成績を示したドイツのBFM90プロトコールを中心とした治療法が使用されることが多い。進行例の5年EFSは80%前後でB-NHLに較べると不良である。

小児の全身型ALCLに対する臨床試験の無病生存率は60-75%と報告されている。これまでに行われた最も大規模な臨床試験は欧州と日本の国際共同臨床試験であるALCL99であり、臓器浸潤（縦隔、肺、肝、脾、皮膚）が予後不良因子とされ、この因子による層別化が行われた。その治療はB-NHL-BFM90の化学療法を中心に、シタラビン、エトポシドを組み合わせた短期パルス型化学療法を骨格とする。1999年から2005年までに352例の解析対象症例が登録され、観察期間中央値3.7年、2年EFS 74.0%、2年OS 92.5%の成績が報告されている。

*

MRD

小児急性白血病の骨髄微少残存病変（MRD）量は再発との関連が極めて高い予後因子であり、現在ではMRD測定は治療の層別化に必須な検査である[5]。MRD測定法としては白血病細胞の抗原受容体関連遺伝子再構成を利用したPCR-MRD測定と細胞表面マーカーの異常な発現をフローサイトメトリー（FCM）で検出するFCM-MRD測定がある。前者はALLにのみ適応があり、測定感度は10^{-5}以上である。後者は、ALLとAMLの両者に適応があるが、測定感度は10^{-4}前後でPCR-MRDよりも低い。BFMグループは早くからPCR-MRDを小児ALLの治療層別化に利用する試みを行っており、ALL200/2005研究ではRQ-PCR法による定量的MRD量に基づいた層別化治療を実施している[6]。近年、欧州では国際BFM会議参加国を中心として多施設共同研究で用いるRQ-PCRによるMRD測定法とその解釈を標準化するためにEuropean Study Group（ESG-MRD-ALL）が設立され、厳密に標準化された測定方法の基にMRD層別化治療研究が実施されており、わが国においても 筆者の施設が2010年から正式参加している。

*

鶴澤　正仁
Masahito Tsurusawa

Profile

昭和48年　京都大学医学部卒業
昭和50年　松江日赤病院小児科
昭和59年　京都大学医学部大学院博士課程修了
昭和60年　米国セントジュード小児病院リサーチフェロー
昭和63年　愛知医科大学小児科助教授
平成13年　愛知医科大学小児科教授
平成22年　愛知医科大学副学長
平成24年　愛知医科大学先端医学研究センター長

晩期障害

小児ALLの長期生存例の増加は化学療法の治療強化に伴い達成されてきたので、当然の如く晩期障害の発生率も増加傾向にある。中でも二次がんは生命を脅かす重篤なものの代表で、原疾患の再発を除いた長期生存例の晩期死亡の原因は1位が二次がん、2位が心不全、3位が肺障害である。CCLSGとTCCSGの研究では併せて3519例中29例（0.8%）に二次がんの発生が認められた。同時に報告されたBFMと米国の2大研究グループの二次がん発症率は、BFMが6609例中117例（1.7%）、CCGが8007例中57例（0.7%）、Pediatric Oncology Group（POG）が5236例中71例（1.3%）で、10年累積発症率は1%前後である。しかしながら、二次がん発症に関してはプラトーに達するということはなく、最近の調査では原発腫瘍診断後20年での累積発症率は5.2%と報告されているので、今後も二次がんの発症率が増加する可能性は高いと思われる。小児がん治療後の晩期合併症は、二次がん以外にも、心筋障害・不妊やメタボリック症候群といったおもに成人期において問題となるものなど多種多様であり、発症時期も治療終了後比較的早期のものから10数年を経て顕性化するものもある。北米のThe Childhood Cancer Survivor Study（CCSS）によれば、小児がん診断30年後に73%の患者は慢性疾患を有し、42%は重篤な状態であると試算されており、治療終了時に異常がないと考えられる症例においても、治療内容に応じた長期間のフォローアップが重要である[7]。JPLSGも長期フォローアップ委員会を設けて医療面のみならず、進学や生命保険加入などの教育・社会経済面からのサポートも行っている。

*

思春期・若年成人の血液がん

ALLやLBLなどのリンパ系腫瘍の治療法と予後は、小児と成人で大きく異なっている。一般に15歳以上の思春期・若年成人（adolescent and young adult; AYA）の血液がん患者は日本でも諸外国でも成人内科での治療を受けているが、その成績は小児と比較すると不良である。実際、AYA世代のALLを対象に、小児プロトコールと成人プロトコールの比較が世界各国で行われており、いずれも小児プロトコールで良好な成績が得られている。日本からも今年の米国血液学会で年齢中央値19歳（16-24歳）のALL患者を対象に小児プロトコールの治療成績を検討した多施設第2相試験（JALSG ALL202-U）が報告され、寛解導入率97%、4年無病生存率70%、4年生存率74%と素晴らしい結果が得られている[8]。従来の成人プロトコールを用いた臨床試験（JALSG ALL-97）では寛解導入率84%、4年無病生存率44%、4年生存率46%と報告されており、生存率の差は明らかである。

小児と成人の治療プロトコールで大きく違うところは、薬剤の種類と強度であり、小児では晩期障害が少ないグルココルチコイド、L-アスパラギナーゼ、ビンクリスチンなどが多く使用され、投与期間も長期にわたる。また、中枢神経予防のために、メソトレキサート髄注をより早期から長期に使用する。一方、成人ではこれらの薬剤の投与が少なく、アルキル化剤やアントラサイクリンなどの薬剤を相対的に多く使用している。JALSG ALL202-U試験では有害事象についても検討され、成人プロトコールに比べ小児プロトコールで発熱性好中球減少症の発症率が高く、白血球や肝機能回復の遅れから治療期間の延長が認められたが、グレード3/4の有害事象発症率はほぼ同等であった。AYA世代が小児プロトコールで治療を受ける場合はこれ以外にも長い治療期間や医療費の負担が大きな問題になる。このような問題点はあるにせよ、小児と成人の治療法で患者生存率に大きな差が出ることは事実であり、今後はAYA世代のALLやLBL患者の治療では小児グループと成人グループが協力して最適な治療法を開発することが望まれる。

参考文献

1) 日本小児血液がん学会ホームページ 疾患登録委員会報告血液腫瘍集計結果 2012 http://www.jspho.jp/standing_committee/disease_registry.html
2) Rivera G, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. 30 years'experience at St Jude Children's Research Hospital. N Engl J Med, 1993; 329:1289.
3) Riehm H, et al. Therapy results in five ALL-BFM studies since 1970: implications of risk factors for prognosis. Haematol Blood Transfus, 1987; 30: 139.
4) Tsukimoto I, et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia. J Clin Oncol, 2009; 27:4007-4013.
5) 鶴澤正仁, 堀壽成. 微小残存腫瘍量測定とその意義. 日本臨床 2012; 70: 731-736.
6) Eckert C, et al. Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia - Long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96. Eur J Cancer. 2012 Dec 19 Epub ahead of print
7) Oeffinger KC, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. N Engl J Med, 2006; 355: 1572-1582.
8) Sakura T, et al. Outcome of Pediatric-Type Therapy for Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Adolescents and Young Adults (AYA): A Study by the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG ALL202-U study) December 8, 2012, 54th ASH annual meeting,Atlanta https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper50015.html

臨床研究における バイアスの評価

森實　敏夫
Morizane Toshio
公益財団法人日本医療機能評価機構

介入の有効性を証明するために行われるランダム化比較試験などの臨床試験、リスクファクターの効果を証明するために行われるコホート研究や症例対照研究、診断法の診断能を明らかにするために行われる横断研究などいずれの臨床研究もバイアスの影響を受ける可能性がある。バイアスは結果として得られるリスク比、オッズ比、感度・特異度などの効果指標に変動をもたらす。バイアスの無い臨床研究は無いと言って差し支えないであろう。臨床研究の批判的吟味の際にはバイアスの関与を必ず評価しなければならない。

バイアスが無い場合であっても、個々の研究に参加し解析される対象者は母集団の一部であるため、そのサンプリングには偶然によるサンプリングエラーが生じる。そのため、個々の研究で得られた効果指標の値は真の値そのものではなく、ずれが生じる可能性がある。このサンプリングエラーはサンプルサイズ（症例数）が大きいほど（多いほど）小さくなり、真の値により近い値となる。

したがって、個々の研究で得られた効果指標の値は、サンプリングエラーとバイアスによる変動が加味されたものである。バイアスの影響は複数のバイアスの影響が合算され、バイアスが無い場合の効果指標の値に影響するので、バイアスの影響の合算された値が±0あるいは1.0倍になる場合には、効果指標の値そのものはバイアスがない場合と同じになる。しかしこのような場合でも、効果指標の値の信頼区間はサンプリングエラーに基づいて生じるバラツキにバイアスによって生じるバラツキが合計されたものになる。すなわち、バイアスは効果指標の値だけでなく、信頼区間にも影響を与える。

複数の臨床研究結果を統合するシステマティックレビュー/メタアナリシスの際にも、バイアスに対する定量的な対処の方法論は別にして、その評価の重要性はメタアナリシスの論文執筆ガイダンスPRISMA[1)]、AHRQのシステマティックレビュー方法論に関する解説文書[2)]、診療ガイドライン開発法GRADE system[3-6)]、システマティックレビュー方法論に関するコクランハンドブック[7, 8)]などで同じように述べられている。

今回は、ランダム化比較試験randomized controlled trial, RCT、有効性比較研究comparative effectiveness studyに関して、バイアスにはどのようなものがあるか、そしてその評価法、統計学的なモデルについて述べたい。

バイアスにはどのようなものがあるか

個々の研究で問題となる内的バイアス

個々の研究に内在するバイアスは内的バイアスinternal biasと呼ぶことができる。内的妥当性internal validityを決める要素である。The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of biasに記述されているバイアスのドメインとその定義について表1にまとめたものを示す[1]。コクランのツールでは論文の方法の記述を評価するのではなく、研究結果を評価することが強調されている。たとえば、ランダム割り付けを行ったと記載されていても、解析対象となった症例の群間に背景因子の差が認められれば、選択バイアスの存在の可能性が高いと判断しなければならない。この点は、従来の研究の内的妥当性のチェックリストとは考え方が異なり、むしろそのようなツールの使用は推奨されていない。

したがって、バイアスの評価には判断が必要であり、臨床疫学、医学統計学などのエキスパートが行っても意見の不一致は避けられない[9)]。したがってバイアスリスクrisk of biasという表現が使われ、バイアスがある可能性が高い、低い、あるいは不明という判断が行われることが多い。それに対して、バイアスを定量的に評価する試みも行われており、それについては後述する。

[1] その他のバイアスの項は著者が追加した。防止法、防止法の意義、例も著者の考えである。

表1　バイアスリスク

ドメイン	定義	防止法	防止法の意義	例
選択バイアス Selection bias	対象者の選択における偏りにより比較される群の属性に差が生じ、アウトカムに差が出ること。	ランダム割り付けの生成	比較される介入への割り付けが同じ確率になるようにすること。	コンピュータによる乱数の生成が用いられている。
		割り付けコンシールメント	割り付けが予測できないようにすること。	センター方式で割り付けが管理されている。
実行バイアス Performance bias	割り付けられた介入を知ることによって、患者ケアに差が生じ、アウトカムに差が出ること。	対象者およびケア提供者の患者に割り付けられた介入に対する盲検化	意図された介入が患者にも医療者にもわからないようにすること。	比較される介入が実効のある成分以外は見分けのつかない介入である。
検出バイアス Detection bias	アウトカムの測定時に割り付けられた介入を知ることによって、検出に差が出ること。	アウトカム測定者の患者に割り付けられた介入に対する盲検化	アウトカム測定者が介入によってアウトカム測定を手加減できないようにすること。	担当医とアウトカム測定者が独立している。
症例減少バイアス Attrition bias *不完全アウトカムデータ Incomplete outcome data	症例の脱落によりアウトカムが不明の症例が生じることに偏りが生じ、アウトカムに差が出ること。	治療企図解析を行う、アウトカムデータの欠損を少なくする等。（*研究者による意図的な症例の除外によっても同様のバイアスとなるので、両者を含めて不完全アウトカムデータと呼ばれる）	脱落例を無効例として解析することにより、ランダム割り付けが維持される。しかし、症例減少が大きいと真の効果を知るのは困難になる。	治療企図解析を忠実に行う。
報告バイアス Reporting bias	出版される研究とそれ以外の研究の系統的な差による出版バイアスと都合の良いアウトカムに関する結果だけを報告することによる選択的アウトカム報告バイアス Selective outcome reporting bias。	研究開始前の研究登録の記述と論文での記述を比較する。同じ主題の他の研究も参照し比較する。	本来の主要アウトカムが解析されていることを確認する。研究全体として評価する。	著者に問い合わせる。
その他のバイアス Other sources of bias ：早期試験中止バイアス Early stopping bias； 医療機関数バイアス Number-of-centers bias；	統計学的な有意差が臨床試験の早期に得られたため中止した場合には過大評価になる；多施設研究に対して単一施設で行われた研究は過大評価になる。	計画された症例数を満たすまで研究を終了しない；多施設研究を行う。	偶然の偏りにより小さなP値が得られることによる過誤を避ける；対象者、医療供給者が全体を代表するようにする。	サンプルサイズをフレキシブルにする方法 adaptive design clinical trial などは確立した方法論を採用したものを評価する[10]。

メタアナリシス/システマティックレビューで問題となるメタバイアス

出版バイアス、報告バイアス、研究選択バイアス、データ入手バイアスはメタバイアスと呼ばれることもあり、他の研究との関係で認められるバイアスである。メタバイアスが認められた場合、外れ値を呈している個別の研究はバイアスが生じた結果外れ値を呈しているといえる。

メタアナリシス/システマティックレビューでは文献検索がどれくらい包括的か、学会発表のアブストラクトなどいわゆる"grey literature"を含めるかどうか、FDAなどの当局へ提出されたデータを含めるかどうかによ

り結果が変わる可能性がある。さらに、有効性が大きく出た研究は出版されやすいため、統合値にもより有効性が高い方向にバイアスが入る可能性が高くなるといういわゆる出版バイアスが生じることがある。出版バイアスは漏斗図funnel plotで判断したり、Eggerらの方法[11]やBeggsらの方法[12]で解析したりすることが広く用いられている。これらの方法は完全ではないことが知られている[13, 14]が多くのメタアナリシスではこれらが検討されている。

出版バイアスも含め報告バイアスReporting biasという用語も用いられている。出版バイアスは論文が投稿された際に雑誌のレフリーや編集委員会が有意差のない研究に対して意義を認めない傾向があるため、アクセプトされず出版に至らないといった、研究者の関与できない要因がある。一方で、症例数が少ない（サンプルサイズが小さい）、あるいは有意差が出なかったという理由で発表されず引き出しにしまい込まれたままになる、学会発表までは行われたがその後、論文化されないといった研究者側の要因で論文化されない場合もある。このような場合は、報告バイアスと呼ぶ方が適している。

また、メタアナリシス/システマティックレビューの際に研究の採用基準、除外基準を設けて、対象とする研究を選択する際に、偏りが生じる可能性がある。これは研究選択バイアスと呼ばれる。

正規の医学雑誌に発表されていない、いわゆる "Grey literature"（規制当局に提出された文書、学会発表のアブストラクトやプロシーディングなど）を入手する際には、入手しやすいものだけに偏る可能性がある。Individual Patients Data (IPD) Meta-analysisは元になる各症例の臨床データを入手して行われるが、その際に依頼しやすい研究者からのデータに偏ったり、データ提供が困難な場合には、問題があるデータであったり、といった可能性があり、バイアスが生じる可能性がある。これらはデータ入手バイアスdata-availability biasと呼ばれる。

なお、システマティックレビュー/メタアナリシスでは共変量と効果指標の相関を研究を単位としてみるメタリグレッションや一部の研究を除外して統合して効果指標の変動をみる感受性分析を行うことで、バイアスの存在を推測したり、調整したりすることが行われる。

臨床適用する際に問題となる外的バイアス

研究の結果を実際の患者に適用する場合には、年齢、性別、病期、重症度、併存疾患などの属性が研究対象とは一致しない場合があったり、投薬の用量・用法を変更せざるをえなかったりすることがある。これは外的妥当性external validityあるいは一般可能性generalizabilityと呼ばれる概念で評価されことが多い。

診療ガイドライン作成時の場合も含めてメタアナリシス/システマティックレビューの際にはリサーチクエスチョンあるいはクリニカルクエスチョンが最初に設定される。クリニカルクエスチョンは実際の患者への適用を前提に作成されるものであり、診療ガイドラインの場合には、クリニカルクエスチョンに対する回答として推奨が作成される。

クリニカルクエスチョンはPICO（Population, Intervention, Comparison, Outcome）の形式で作成される。PICOの各項目は研究のPICOと一致すべきであるが、必ずしも一致しない場合もある。このようなPICOの一致性の概念を間接性indirectnessという表現で表したり、適用可能性applicabilityという用語で表したり、あるいは外的バイアスexternal biasという用語で表したりされている。

クリニカルクエスチョンは診療のアルゴリズムの中で位置づけられ、臨床の場で発生する問題を定式化したものであり、研究の要件に即した形で作られるものではないので、研究のPICOとはずれを生じる可能性がある。そのずれを効果指標に影響を及ぼすバイアスととらえることが可能であり、研究をクリニカルクエスチョンに対する回答を与えるものとみなして、内的バイアスと同様に扱うことができる。たとえば、「80歳以上の脳梗塞患者（P）に対してアルテプラーゼ（I）はプラセボ（C）と比べて生存と非依存（O）を改善するか」というクリニカルクエスチョンに対して、実際に発表されている研究では対象者がより若年で80歳以上の患者は一部にしか含まれていない場合、年齢という外的バイアスにより、研究結果は過大評価になっているだろうと推測することができる。

GRADE systemではエビデンスの質の評価に間接性を含めているが、AHRQではエビデンスの質の評価には、代理アウトカムのようなアウトカムの間接性と介入の間接的な比較の場合のみを含めており、それ以外は適用性applicabilityという概念を用いている。すなわち、GRADE systemに従えば、同じ研究の質の評価が、クリニカルクエスチョンが変わると変化することになり、AHRQの考え方に従えば、研究のエビデンスの強さはクリニカルクエスチョンが変わっても変わることはなく、適用性が変化することになる。GRADE systemは推奨の強さを決めるという点からエビデンスを見るため、クリニカルクエスチョンによって間接性もエビデンスの質に含めるというのは理にかなっている。一方、AHRQの考え方はより論理を重視したものと言える。外的バイアスという考え方は、GRADE systemの考えと同じと言える。

外的バイアスは後述するように理想的な研究とクリニカルクエスチョンの差として認められる。研究対象者が異なる場合に生じるバイアスをポピュレーションバイアスpopulation bias、介入が異なる場合に生じるバイアスを介入バイアスintervention bias、対照が異なる場合を対照バイアスcontrol bias、アウトカムが違う場合をアウトカムバイアスoutcome biasと呼ぶ。

内的バイアスの評価は疫学者、統計学者に向いており、外的バイアスの評価は疾患専門家に向いている。

バイアスのモデル

さて、上記のさまざまなバイアスのモデルとしてTurnerら[15]が報告しているものを図1に示す。このモデルはランダム化比較試験に限らず、有効性比較研究を、バイアスを調整しながらメタアナリシスを行うために考案されたものである。同じケンブリッジ大学のグループは観察研究に対するバイアスの評価・調整法も発表している[16]。

このモデルではリサーチクエスチョンで定義されたPICOに基づいて立案される理想の研究と実際の研究の不一致部分が内的バイアスとなる。実際の研究が実行されるとサンプリングエラーを含む観察された研究となる。実際に得られるデータは観察された研究のものである。リサーチクエスチョンと理想の研究のPICOの不一致部分が外的バイアスとなる。

ここで言っているそれぞれの不一致部分すなわちバイアスはアウトカムの変動となって現れ、リスク比などの効果指標が変動することになる。つまり、外的バイアス、内的バイアス、サンプリングエラーが合算されて研究結果として得られる効果指標の値になる。

Turnerら[15]はこのモデルを用いるバイアス導出法として、以下の手順を提唱している：

ステップ1：標的となるクリニカルクエスチョンを作成する。対象群（P）、介入（I）、比較（C）、アウトカム（O）を定義する。

ステップ2：評価しようとするそれぞれの研究に対して理想の研究の概略（ミニプロトコール）を作成する。理想の研究は評価しようとする研究を理想的な条件で再現した研究のことで、内的バイアスのない完ぺきな研究である。対象者、介入、対照、アウトカムおよび採用基準・除外基準、ランダム化、盲検化、コンシールメント、ベースライン特性のマッチング（動的割り付けなど）、脱落率、アウトカム測定法、介入の用量・タイミング等について定義する。

ステップ3：理想の研究と実際の研究の差が内的バイアスに相当し、理想の研究と標的となるクリニカルクエスチョンとの差が外的バイアスに相当する。外的バイアスは理想の研究とリサーチクエスチョンの対象者（ポピュレーション）、介入、対照、アウトカムの差によって生じる（図1）。

バイアスの定量的評価と統計学的モデル

内的バイアスが研究結果にどのような影響を与えるかを定量的に評価するには、"もし介入に効果が無い場合にそのバイアスだけでどのような効果指標の値が得られるであろうか" を推測する必要がある。そうすることによって、介入の効果とバイアスの効果を同じスケール上で処理することができる。たとえば、リスク比を効果指標に用いる場合、ランダム化が適正でないと判断した場合、リスク比が0.9程度の効果をもたらすと推測する。もし、その研究がリスク比0.45と報告していた場合そこにはバイアス分の効果が加算されているので本当の効果指標の値は0.5ではないかということができる。

外的バイアスの程度を判定する際には、"内的バイアスはないという前提で、評価する研究がクリニカルクエスチョンに対処する研究であった場合には効果が全くないにもかかわらず、理想の研究ではどれくらいの効果がリスク比として認められるであろうか" を考える。

さて、リスク比、オッズ比の対数は正規分布に従う。また、率差（リスク差）はログ変換しなくてもそのままで正規分布に従う。上記の例のようなリスク比の場合対数変換（自然対数）したうえで加算するとバイアスの加味されたリスク比の対数が得られる。率差の場合は変化せずに加算することができる。このように、バイアスの影響を、効果指標を正規化したうえで加算することで得られるようなバイアスを加算バイアス

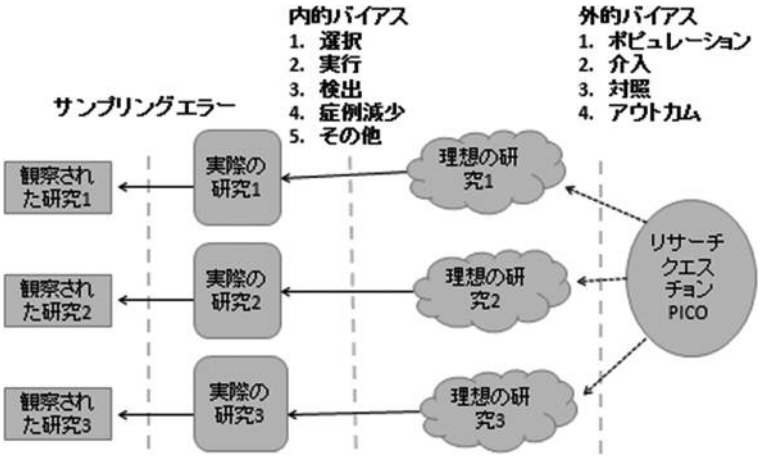


図1．内的バイアスおよび外的バイアスのモデル
リサーチクエスチョンとクリニカルクエスチョンは同じ意味で用いている。Turnerら[15]はターゲットクエスチョンと呼んでいる。
PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome.

additive biasと呼ぶ。上記の例では、0.5×0.9=0.45であり、ln(0.5)+ln(0.9)=ln(0.45)となる。加算バイアスは介入の効果が変動してもバイアスの影響は加算することで求められる。

一方で、介入の効果が大きいとバイアスの影響も大きくなり、介入の効果が小さいとバイアスの影響も小さくなるような場合は、バイアスの影響は介入の効果に比例するので比例バイアスproportional biasと呼ばれる。比例バイアスの場合は、リスク比であれば対数変換した値で足し算ではなく掛け算することによって、バイアスの加わった効果指標の値を求める。どのような場合に加算バイアスとして影響し、どのような場合に比例バイアスとして影響するかはケースバイケースで判断する必要がある。

Turnerら[15]は加算バイアスも比例バイアスも含めたバイアスの調整法について提案している。それに基づいて著者が作成したのが表2である。

表2に示すようなチェックリストを用いて、各サブドメイン項目の判定をyes/no/unclearで行い、それに基づいて、5つの内的バイアス、4つの外的バイアスについて、High、Medium、Low、Noneの4段階で半定量的な判定を行う。Highはリスク比で0.7未満、Mediumは0.7～0.9、Lowは0.9～1.0程度の効果をもたらすと考えられる場合である。

表2．バイアス導出のためのチェックリスト

2桁目に示すバイアス評価のサブドメインの判定をyes/no/unclearで行い、各バイアスドメインの半定量的な判定を行う

	A	B	C	D	E	F
1	**バイアス導出法 Elicitation of biases**					
2		**内的バイアス**	項目別定性的判定	バイアス別判定	下限値	上限値
3	選択バイアス	比較される介入群は同じ集団から募集されているか		None(RR1.0)		
4		比較される介入群は同じ時期に募集されているか		None(RR1.0) Low(RR0.9-1) Medium(RR0.7-0.9) High(RR<0.7)		
5		採用基準・除外基準が明確であるか				
6		ランダム化されているか				
7		適切な割付のコンシールメントが行われたか				
8		ベースライン特性が同じであるか				
9		（観察研究の場合交絡因子の調整が適切か）				
10		選択バイアスが介入効果の程度に依存しているか				
11	実行バイアス	被検者は盲検化されているか		None(RR1.0)		
12		ケア供給者は盲検化されているか				
13		被検者は割りつけられた介入を受けたか				
14		実行バイアスが介入効果の程度に依存しているか				
15	症例減少バイアス	結果は脱落に影響される可能性が低いか		None(RR1.0)		
16		結果は終了後の症例の除外に影響される可能性が低いか				
17		症例減少バイアスが介入効果の程度に依存しているか				
18	検出バイアス	アウトカム評価者は盲検化されているか		None(RR1.0)		
19		アウトカムは正確に測定されているか				
20		もし結果が既報の解析から再計算されている場合その統計学的解析は適切か				
21		検出バイアスは介入効果の程度に依存しているか				
22	他のバイアスの疑い	他の疑われるバイアスは介入効果の程度に依存しているか		None(RR1.0)		
23		**外的バイアス**				
24	ポピュレーションバイアス	理想の研究における被検者は年齢、性構成、健康状態などの点で当該研究の対象集団と同じ集団に由来するか		None(RR1.0)		
25		ポピュレーションバイアスの程度は介入効果の程度に依存しているか				
26	介入バイアス	理想の研究における実験群の介入は用量、タイミングなどの点で当該研究の介入と同じか		None(RR1.0)		
27		介入バイアスは介入効果の程度に依存しているか				
28	対照バイアス	理想の研究における対照群の介入は当該研究の対照群の介入と同じか		None(RR1.0)		
29		対照バイアスの程度は介入効果の程度に依存しているか				
30	アウトカムバイアス	理想の研究における研究アウトカムは当該研究の標的アウトカムと同じか		None(RR1.0)		
31		アウトカムバイアスの程度は介入効果の程度に依存しているか				

一度上記のごとく、半定量的に行った判定をさらに、図2の導出用スケール（VAS）を用いてバイアスの程度を定量化する。67%の範囲の上限aと下限bを決定する。67%の範囲平均値を挟み1標準偏差の範囲に一致し、リスク比がその範囲に入る確率がそれ以外の範囲に入る確率の2倍になることを意味する。

研究iのバイアスjの値μ_{ij}および標準偏差σ_{ij}は次の式で得られる：

$\mu_{ij} = [\ln(a_{ij}) + \ln(1/b_{ij})]/2$

$\sigma_{ij} = [\ln(1/b_{ij}) - \ln(a_{ij})]/2$

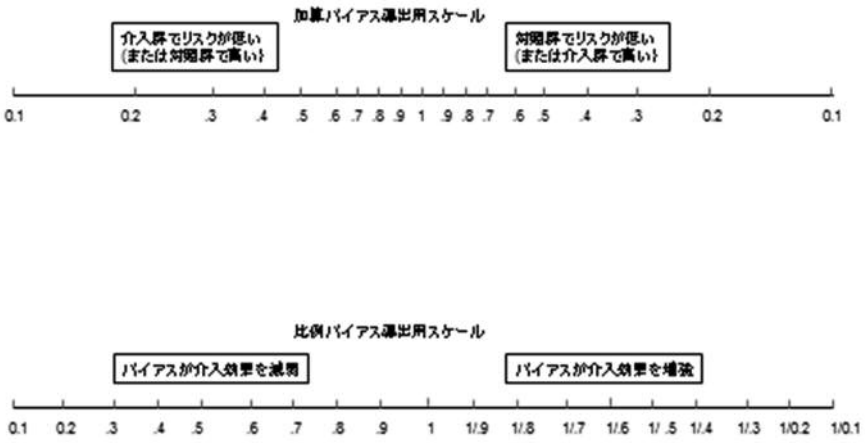


図2．バイアス導出用スケール

比例バイアス導出用スケールの右半分はリスク比0.9に相当するバイアス効果の場合1÷0.9を対数変換したリスク比に掛け算するという意味である

上記の手順でそれぞれの研究のそれぞれのバイアスを定量的に評価したうえで、次の式で示される統計学的モデルにあてはめることができる。Turnerら[15]は複数の評価者それぞれによる値を用いる場合と、値をプールして用いる場合を例示している。

$$y_i \sim f\{\mu^{I}_{i\beta}(\mu^{E}_{i\beta}\theta + \mu^{E}_{i\delta}) + \mu^{I}_{i\delta},\ s_i^2 + (\mu^{I}_{i\beta}{}^2 + \sigma^{I}_{i\beta}{}^2)(\theta^2\sigma^{E}_{i\beta}{}^2 + \sigma^{E}_{i\delta}{}^2) + \sigma^{I}_{i\beta}{}^2(\theta\mu^{E}_{i\beta} + \mu^{E}_{i\delta})^2 + \sigma^{I}_{i\delta}{}^2 + \tau^2\}$$

③ ① ② ④ ① ⑥ ⑤ ③ ④ ⑨ ⑦ ⑧ ⑩ ②

- yは各研究で得られた効果指標の値。iは研究番号を表す。
- 下付文字のδは加算バイアス、βは比例バイアスを表す。
- f( )は正規分布関数などの関数。それぞれの効果指標の分布を定義する関数が用いられる。
- θは効果指標の真の値（未知）。μは加算バイアスの場合は各バイアスの合計の真の値で、比例バイアスの場合は各バイアスの積の値の真の値を表す。
- Eは外的バイアス、Iは内的バイアスを表す。

この式における規則は：

- θに対して（{} 内のコンマの前の部分）：①外的バイアスの比例バイアスの合計積がθに掛け算され → ②外的バイアスの加算バイアスの合計値が加算され → ③内的バイアスの比例バイアスの合計積が掛け算され → ④内的バイアスの加算バイアスの合計値が加算される。
- 分散に対して（{} 内のコンマの後の部分）：①サンプリングエラーに②研究間の分散が加算され、バイアスの分散が加算される。バイアスの分散は③外的バイアスの比例バイアスの分散の合計積にθを掛け算した値の平方に④外的バイアスの加算バイアスの分散の合計値を加算し⑤内的バイアスの比例バイアスの分散の合計値に⑥内的バイアスの比例バイアスの平均値の合計積を加算した値を掛け算した値を加算し、さらに、⑦θに比例バイアスの外的バイアスの合計積を掛け算し⑧外的バイアスの加算バイアスの合計値を加算した値の平方に⑨内的バイアスの比例バイアスの分散の合計値を掛け算した値を加算し、⑩内的バイアスの加算バイアスの分散の合計値が加算される。

各研究のそれぞれのバイアスはそれぞれの分布に従い、内的バイアスの合計値、外的バイアスの合計値がさらに一定の分布に従うことを想定している。いずれも未知の値である。jとkはバイアスの番号。加算バイアスは各バイアスの平均値の合計値が加算される。比例バイアスは各バイアスの合計積の値が掛け算される。

内的加算バイアス： $\delta^{I}_{i} \sim f(\mu^{I}_{i}, \sigma^{I}_{i}{}^{2}) : \mu^{I}_{i} = \sum_{j} \mu^{I}_{ij} \quad \sigma^{I}_{i}{}^{2} = \sum_{j} \sigma^{I}_{ij}{}^{2}$

内的比例バイアス： $\prod_{k} \beta^{I}_{ik} = \beta^{I}_{i} \sim f(\mu^{I}_{i\beta}, \sigma^{I}_{i\beta}{}^{2})$

外的加算バイアス： $\delta^{E}_{i} \sim f(\mu^{E}_{i}, \sigma^{E}_{i}{}^{2}) : \mu^{E}_{i} = \sum_{j} \mu^{E}_{ij} \quad \sigma^{E}_{i}{}^{2} = \sum_{j} \sigma^{E}_{ij}{}^{2}$

外的比例バイアス： $\prod_{k} \beta^{E}_{ik} = \beta^{E}_{i} \sim f(\mu^{E}_{i\beta}, \sigma^{E}_{i\beta}{}^{2})$

なお、リスク比の場合の効果指標に関するモデルは以下のごとくである：

$r_i^C \sim Bin(n_i^C, \pi_i^C)$
　対照群のイベント数（アウトカム陽性症例数）

$r_iT \sim Bin(n_i^T, \pi_i^T)$
　治療群のイベント数（アウトカム陽性症例数）

$\mu_i = \ln(\pi_i^C)$
　対照群のイベント率の真の値の対数

$\ln(\pi_i^T) = \mu_i + \delta_i$
　対照群のイベント率の対数に治療効果を加算する。（式1）

$\delta_i \sim N(\delta, \tau^2)$
　治療効果は研究間の分散を伴う正規分布に従う。

$\ln(\delta_i) = \ln(\pi_i^T) - \ln(\pi_i^C)$
　リスク比の対数は治療群と対照群の率の対数の差となる。

πはそれぞれの群におけるアウトカム陽性率の真の値でδはアウトカム陽性率の対数の差で表される統合値の真の値を表す。

Turnerら[15]はRh陰性妊婦における抗D免疫グロブリンの新生児の溶血性貧血に対する効果について、ランダム化比較試験以外の臨床試験の結果も含めてここで述べたバイアス調整メタアナリシスを施行し、分散は3倍に増加したが、有効性はより高いことを示す結果が得られたことを述べている。また、バイアスの定量化はある程度の熟達が必要であるが、問題なくできると述べている。

最後に

バイアスの定量的評価とそれによる効果指標の調整と、調整後のメタアナリシスを実行するのは技術論的には可能である。診療ガイドライン開発におけるシステマティックレビュー/メタアナリシスの重要性が高まっているので、今後このような試みが広く行われる必要があると考える。また、介入のベネフィットと害の定量的評価も今後開発が必要とされている。

文献

1) Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D: The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. BMJ 2009;339:b2700. PMID: 19622552
2) "Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews" (Draft) 2012年4月：http://effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/?productid=318 & pageaction=displayproduct
3) Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH: GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011;64:401-6. PMID: 21208779
4) Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ: GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol 2011;64:407-15. PMID: 21247734
5) Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Djulbegovic B, Atkins D, Falck-Ytter Y, Williams JW Jr, Meerpohl J, Norris SL, Akl EA, Schünemann HJ: GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. J Clin Epidemiol 2011;64:1277-82. PMID: 21802904
6) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, Alonso-Coello P, Falck-Ytter Y, Jaeschke R, Vist G, Akl EA, Post PN, Norris S, Meerpohl J, Shukla VK, Nasser M, Schünemann HJ; GRADE Working Group: GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. J Clin Epidemiol 2011;64:1303-10. PMID: 21802903
7) Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ

2011;343:d5928. PMID: 22008217
8) http://www.cochrane.org/training/cochrane-handbook
9) "Methods Research Report. Reliability Testing of the AHRQ EPC Approach to Grading the Strength of Evidence in Comparative Effectiveness Reviews" 2012年5月 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98221/
10) Guidance for Industry: Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics.(Draft) FDA http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ ucm 201790.pdf
11) Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C: Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ 1997;315:629-34. PMID: 9310563
12) Begg CB, Mazumdar M: Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. Biometrics 1994;50:1088-101. PMID: 7786990
13) Ioannidis JP, Trikalinos TA: The appropriateness of asymmetry tests for publication bias in meta-analyses: a large survey. CMAJ 2007;176:1091-6. PMID: 17420491
14) Ioannidis JP: Interpretation of tests of heterogeneity and bias in meta-analysis. J Eval Clin Pract 2008;14:951-7. PMID: 19018930
15) Turner RM, Spiegelhalter DJ, Smith GC, Thompson SG: Bias modelling in evidence synthesis. J R Stat Soc Ser A Stat Soc 2009;172:21-47. PMID: 19381328
16) Thompson S, Ekelund U, Jebb S, Lindroos AK, Mander A, Sharp S, Turner R, Wilks D: A proposed method of bias adjustment for meta-analyses of published observational studies. Int J Epidemiol 2011;40:765-77. PMID: 21186183

メガ著者数論文の出現

あいみっく＊連　載
論文発表の倫理 ⑲

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

半世紀前まで、科学論文は単独著者で発表され、多数著者による発表はまれであった。今日では、共同研究スタイルや国際共著関係の普及など、著者数を上昇させる要因が積み重ねられた。特に、加速器を用いたビッグ·サイエンスである高エネルギー物理学や、医学分野における大規模臨床試験の増加傾向など、多数著者の存在を必然とする状況が増大している。医学・自然科学領域では、単独で執筆する時代は終わったともいえる。

現在、一部の研究者にみられる多産さは、研究に熱意を持って取り組んできた結果であるが、研究組織のトップとしての管理運営能力や政治力を反映しているともいえる。東北大学総長のミスコンダクト事件を追及したNature誌は、総長の多産さにふれ「1973年から2,500編以上の論文を発表してきた」と述べていた[1]。この論文数は、毎年68論文発表し、毎月では5–6編の論文を37年間に渡り発表してきたことになる。

2012年のNature誌に、Science Watch(Thomson Reuter社)からのデータをもとに、単独著者論文の占める比率の減少について言及していた。「単独著者による研究論文は、まれな品種になりつつあり、2011年の自然科学、社会科学、人文科学領域の論文で、単独著者による論文が20%以下になっていた。また、主題領域を自然科学に絞ると、12%にまで構成比が下がっていた。その一方で、2011年データを分析すると100名以上の著者による論文数が600論文となり、さらに1,000名以上の著者による論文は146編になっており、その多くが物理学領域の論文であった[2]」とコメントしていた。数千人の研究者による大規模実験がもたらした結果であろう。

著者数の急成長に関連して、Science誌の編集委員長であるKennedy博士は、「多数著者とその問題」と題された論説記事を2003年に発表していた[3]。著者数の増加は、研究室が大きくなり、取り組むべき問題が複雑になり、細分化が進展するなかで、起こりえるものである。さらに、学際的で規模の大きな"チームサイエンス"と呼ばれる方式が、国立衛生研究所（NIH）のような連邦政府の助成機関で推奨されたことも影響していると述べていた。これまで、あまり注目されてこなかった多数著者論文に焦点をあて、現状と課題をまとめてみたい。

2. 平均著者数と最大著者数の変化

医学領域における著者数をめぐる変化については、PubMed/MEDLINE（以下PubMed）の収載記事を対象に、5年ごとの平均著者数と最大著者数のデータが公開されており、図1にその変化を示した[4]。

平均著者数をみると、1974年以前で1.90名となっていた。その後、1975年から5年単位での平均著者数をみると、2000年から2004年の5年で4.13名に上昇し、最新データ（2010–2011）では4.98名にまで増加した。PubMedには、研究論文だけでなく、短報記事、論説、レターなど著者数が少ない記事も含んでおり、研究論文に限れば平均著者数は、さらに増えるであろう。

同時に、最大著者数についてその5年ごとの変化をみると、1995年–1999年に230名となり、2010–2011年

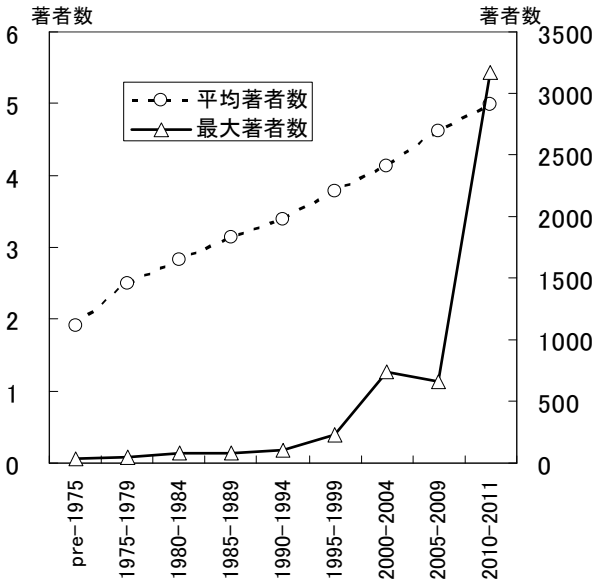


図1　MEDLINE/PubMed収載記事の平均著者数と最大著者数の変化
（Source：http://www.nlm.nih.gov/bsd/authors1.html：
Number of Authors per MEDLINE/PubMed Citationを用いて一部を改変）

では3,172名と、急激に増大している様子が示されている。なお、1993年にNew England Journal of Medicineに掲載された大規模臨床試験では、972名が著者としてあげられたが[5]、PubMedの記録としては、「GUSTO Investigators」として「Collaborator Names」に扱われ、1990年–1994年の最大著者数データに反映されていない。GUSTOグループの扱いなど、いくつかの問題はあるが、2010–2011年のPubMedデータでは3,172名にまで急上昇した。著者数の増加傾向が進行している。

3．主要誌を例にした著者数シェアの変化を見る（1965年と2011年初号の比較）

自然科学分野の主要誌を検討材料にし、1965年と2011年の初号に掲載された記事を著者数の視点から比較分析したものである[6]。1965年の米国は、大学や研究機関への連邦政府からの研究資金の投入が強化され、活発な研究活動がなされた。その46年後の2011年の初号を取り上げることで、半世紀の変化を検証できる。例として取り上げた5誌の配列は、2011年の4名以上の著者が占める比率の高い順に並べた（表１）。

PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A) は、2011年の初号に掲載された記事の74%が、4名以上の著者により執筆されていた。1965年では4名以上の著者による記事は14%でしかなかった。JACSは、2011年に単独著者による記事は無くなり、4名以上の著者の占有率は61%を示していた。Natureは、1965年当時で単独著者が45%と、2名、3名、4名以上のシェアをおさえていたが、2011年には4名以上が49%という占有率を示していた。程度の差はあるが、多数著者への移行が進んでいることがわかる。

4．ビッグ・サイエンスから生まれるメガ著者数論文

2002年から2011年の期間で、各年の最大著者数論文が、Kingにより明らかにされた[7]。50名を超える著者による論文が急激に増加しており、2011年には1000件を超えた。さらに、著者数1000名を超えるメガ著者数論文が2011年に出現し、140件を数えた。

この10年間で、各年のトップを占めた雑誌の分野をみると（表2）、7誌が物理学分野で、スイスのCERN（欧州原子核研究機構）を中心に実験がなされたメガスタディによる成果である。そして、2誌が医学分野、1誌が総合科学雑誌であった。2012年末現在で、医学領域の最大の著者数論文は、2004年の日本循環器学会の英文誌であるCirculation Journalに掲載された大規模臨床試験論文である。8頁の論文には、4頁にわたり2,459名が著者としてリストされていた。

5．分野別にみた平均著者数の変化、1990–2010年

平均著者数の上昇傾向が続いているなかで、特に物理学、医科学、生物科学領域の伸びが顕著であった。そこで、分野別にみた平均著者数の変化を、10年ごとに1990年から2010年の20年間で示した。この分野別の分析が掲載されていたのは、"Science & Engineering

表1　主要誌を例にした著者数シェア(%)の変化

Source: Wyatt PJ. Too many authors, too few creators. Physics Today.2012; 65(4);9-10の一部を使用して作表した

雑誌名	年	一人	二人	三人	四名以上
PNAS	1965	32	34	20	14
	2011	0	11	15	74
JACS	1965	14	43	25	18
	2011	0	14	25	61
Nature	1965	45	34	18	3
	2011	28	14	9	49
Science	1965	78	11	7	4
	2011	41	15	5	39
Physical Review	1965	35	40	18	7
Physical Review A	2011	6	27	29	38

表2　最近のメガ著者数論文

Source: Thomson Reuters Web of Science. Science Watch.July 2012 King C., Multiauthor papers: onward and upward.をもとに簡易表を作成した

年	誌名	著者数
2011	Phys Lett B	3179
2010	Phys Lett B	3221
2009	Nature	657
2008	J Instrumentation	3101
2007	J Phys G-Nucl	2011
2006	Phys Reports	2517
2005	Clin Infect Disease	859
2004	Circulation J	2459
2003	Phys Rev D	818
2002	Nucl Instr Meth Phys Red Res Sect A.	824

http://archive.sciencewatch.com/newsletter/2012/201207/multiauthor_papers/

Indicators 2012" であった。図示する際に、2010年のデータで平均著者数の多い順にプロットし、左端に全分野の平均結果を記した（図2）。

この20年間の米国の科学技術領域を中心に、1論文あたりの平均著者数に注目すると、3.2名（1990）から5.6名（2010）へ上昇していた。1990年から2010年の20年間で、増加傾向の顕著な分野は、天文学（3.1名から13.8名）、物理学（4.5名から10.1名）であった。一方、平均著者数の成長がゆるやかな分野は、社会科学（1.6名から2.1名）と数学（1.7名から2.2名）であった。医科学の平均著者数は、1990年が3.7名で、2000年に4.6名、そして2010年に6.0名と増加していた。

6. 多数著者をめぐって

「多すぎる著者：Too many authors」と題されたMcConnellの記事が1958年のScience誌の手紙欄に掲載されていた[8]。多数著者をめぐる初期の記事とみなされており、その関心は、いかなるものであったのだろうか。McConnellが指摘したのは、参考文献欄に著者が3名以上の資料をあげる時に、筆頭著者のあとに「et al」と略記することは適切でないと批判する内容である。さらに、一般的にいって、3名以上の著者数は正当とは思えないと主張し、寄与が小さければ謝辞欄に示されるべきであるとした。そして、単独の著者のもとで出版されることが適切である例を紹介していた。希少鉱物の特性についての論文が、化学者（解析）、物理学者（電子顕微鏡）、2名の分光分析専門家（微量成分）らの協力によって得られたデータを利用して、鉱物学者により執筆された。この6頁の論文は、5名の著者からなっていたが、すべてのデータを責任を持って評価できるは、鉱物学者だけにあるというのが事実であり、著者は一人というのがMcConnellの主張であった。論文内容に責任を持てる人が著者であり、それだけに「et al」などと簡単に扱われるべきでないとし、さらにマイナーな寄与は謝辞欄に記録されるべきであると述べていた。多数著者に慣れてしまった現代の研究者には、厳しすぎると感じられるに違いない。

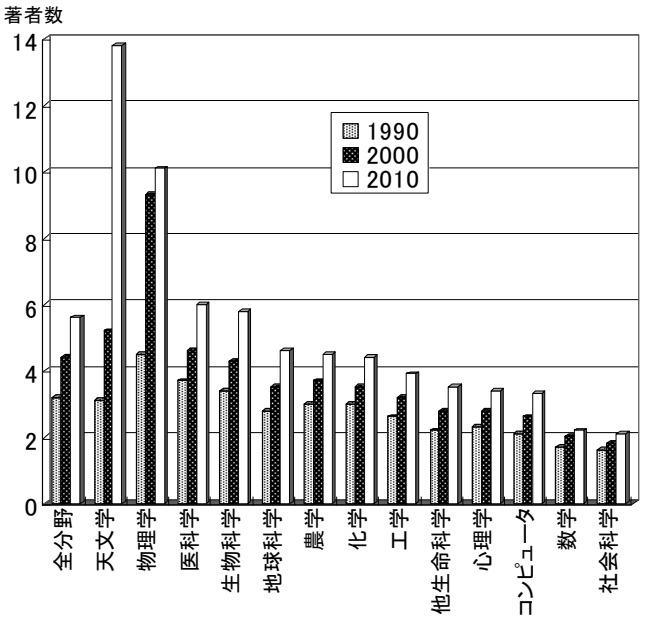


図2　米国の科学技術領域における分野別平均著者数の変化、1990-2010
（Source:Science & Engineering Indicators 2012, Fig 5-24を一部改変した）

半世紀後の2012年のPhysics Today誌に、「多すぎる著者、少なすぎるクリエーター：Too many authors, too few creators」という同じような論題の記事が掲載された。そこで、シカゴ大学副学長による興味深い逸話が紹介されていた。それは物理学者のEnrico Fermiについてであり、「Fermiは、個人の創造性や革新性を育成するために、彼の指導している大学院生に対して、課題を選び、それを解決し、そして自分の名前だけで論文を投稿するよう注意した」。また、Fermiは、「著名な一人の研究者を軸にした多数著者論文に対して、質の面から注意をするよう助言した。理由は、十分な査読なしに自動的に受理されることがおきるからである」と述べていた。

二つの記事は、オーサーシップの適切な応用を求めており、多数著者論文に対して厳しい視線を送っていた。多数著者になると、各自の寄与内容が明瞭でなくなり、貢献のない人が著者に入り込むことがおきる。それだけに、寄与内容を明示するコントリビュータシップの考え方を取り入れる[9]ことを検討すべきである。また、メガ著者数論文の出現は、オーサーシップの再定義を要請するかもしれない。

文献・資料

1) Cyranosky D. Faculty members in conflict with president of Japanese university. Nature. 2011; 470: 446-7.
2) Decline of the single authors. Nature. 2012; 488: 135.
3) Kennedy D. Multiple authors, multiple problems. Science. 2003; 301: 733.
4) Number of authors per MEDLINE/PubMed citation. http://www.nlm.nih.gov/bsd/ authors1.html [accessed 2013-01-01]
5) The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1993 ; 329(10): 673-82.
6) Wyatt PJ. Too many authors, too few creators. Physics Today. 2012; 65(4): 9-10.
7) King C. Multiauthor papers: onward and upward. Science Watch. 4 July, 2012. http://archive.sciencewatch.com/newsletter/2012/201207/multiauthor_papers/ [accessed 2013-01-01]
8) McConnell D. Too many authors. Science. 1958; 128: 1167-8.
9) Rennie D, Yank V, Emanuel L. When authorship fails: a proposal to make contributors accountable. JAMA. 1997; 278: 579-85.

この人この研究

仲野道代 先生

Profile

なかの　みちよ先生
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児歯科学分野

1987年　4月　広島大学歯学部　入学
1993年　3月　広島大学歯学部　卒業
1993年　4月　大阪大学歯学部附属病院小児歯科　研修医
1995年　2月　大阪大学歯学部附属病院小児歯科　医員
2002年 10月　大阪大学歯学部附属病院小児歯科　助手
2003年 12月　ニューヨーク州立大学バッファロー校　博士研究員
2005年　9月　大阪大学大学院歯学研究科小児歯科学教室　助手
2007年　4月　大阪大学大学院歯学研究科小児歯科学教室　助教
2008年　7月　大阪大学大学院歯学研究科小児歯科学教室　准教授
2011年　4月　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児歯科学分野　教授

はじめに

私は1993年に広島大学歯学部を卒業後、大阪大学歯学部小児歯科学教室に研修医として入局いたしました。大阪大学においては、研究、教育、臨床の全ての面で優れた指導者に巡り会うことができ、多くのことを学ばせていただきました。また、素晴らしいスタッフとともに、同じ目標を共有する強固なチームを構築することができました。研究に関しては、齲蝕原性細菌*Streptococcus mutans*の病原因子の解析と口腔バイオフィルム形成のメカニズム解析を行ってきました。入局当初には、小児歯科学教室で永年行われてきた食品の齲蝕予防作用を検定する研究に参加し、ウーロン茶の抗齲蝕作用を検討する研究のお手伝いをすることになりました。そして、ウーロン茶が持つ明確な齲蝕抑制効果が明らかになるにつれ、より詳細なメカニズムが知りたいと考えるようになりました。それから数年後、当時多くの研究者が応用しはじめていた分子生物学的手法を用いることにより、その抑制メカニズムについてさらに詳細な解析を行うことを目標とし、新たな角度から研究に取り組んでいくことになりました。

ウーロン茶の抗齲蝕作用

ウーロン茶はお茶の新芽を摘み取り、発酵の途上に加熱して製造された半発酵茶で、緑茶は不発酵茶、紅茶が発酵茶に属します（図1）。材料が同じお茶の新芽ですので基本的には同じ成分が含まれていますが、緑茶のポリフェノールがほとんどカテキン類であるのに対して、ウーロン茶や紅茶には製造過程の発酵作用によってできたカテキン類の重合体が含まれ、このカテキン重合体が強い齲蝕抑制作用を示します。

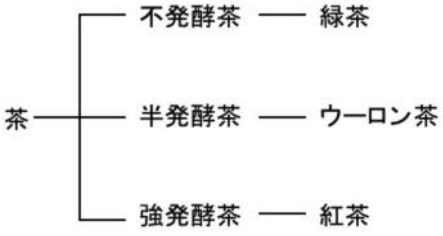


図1　茶の種類と分類

様々な手法で検証した結果、ウーロン茶ポリフェノールには、グルコシルトランスフェラーゼ（Glucosyltransferase; GTF）という酵素の活性に対して強い阻害効果のあることが示されました。そこで、歯垢のもとであるグルカンの合成に対する阻害作用の程度を緑茶や紅茶の抽出物も含めて調べたところ、ウーロン茶ポリフェノールが最も強い阻害効果を示しました。そこで、ウーロン茶ポリフェノールのう蝕抑制効果を動物実験で検討することにしました。動物実験では、スクロースを56％含む齲蝕誘発性飼料を与えたラットの口腔内に*S. mutans*を定着させた後、ウーロン茶ポリフェノールを飲料水とともに摂取させると、5μg/mlという低濃度においても、齲蝕の発生を有意に抑制することが明らかとなりました[1]。

私は、このように強い齲蝕抑制作用を示すウーロン茶ポリフェノールが、どのようなメカニズムでグルカン合成を抑制するのかを明らかにしたいと考えました。*S. mutans*には、3種類のGTF（GTFB、GTFCおよびGTFD）が存在しています。グルカン合成に関する研究においては、これら個々の酵素（タンパク）の精製標品が必要となります。しかしながら、従来のクロマトグラフィーを用いた物理化学的手法ではこれらのタンパクの精製が困難である上に得られる量が大変微量であり、その実験には長い月日が必要でした。そこで、当時新しく導入された分子生物学的手法を用いて、遺伝子組換えタンパクを作製することにしました。幸いなことに、すでにGTFB、GTFCおよびGTFDをコードする遺伝子が特定されていましたので、それらの遺伝子をタンパク発現用ベクターに挿入し、得られたプラスミドを大腸菌に形質転換を行いました。そして、大腸菌を大量培養することで、GTFB、GTFCおよびGTFDの組換えタンパクの作製を行いました。この方法を用いることで、従来の方法と比較してより簡便にかつ大量にタンパクの作製が可能になり、多くの実験に使用することができました。そして、この組換えGTFを用いて、ウーロン茶ポリフェノールに対する酵素の活性阻害様式を調べたところ、非拮抗阻害を生じているということが明らかとなり、さらに詳細なメカニズムを追究することにしました。

GTFはその遺伝子配列から、2つの機能ドメインが存在することがわかっています（図2）。1つはスクロースが結合しグルコースとフルクトースに分解されるN末端側2/3の領域であり、もう一方はC末端側1/3の繰り返し構造からなるグルカン結合領域です。ウーロン茶ポリフェノールがGTFに対する阻害様式が非拮抗阻害であることから、グルカン結合ドメインへのグルコースの結合を阻害している可能性が高いと考え、グルカン結合領域の断片に対応する組換えタンパクを作製し、グルカン合成に及ぼすウーロン茶ポリフェノールの作用を調べました。その結果、グルカン結合領域へのデキストランの結合阻害効果が濃度依存的に認められたため、ウーロン茶ポリフェノールのGTF活性阻害はグルカン結合領域へのグルコースの結合を阻害することによることが明らかとなりました[2]。

*S. mutans*のシグナル伝達システム

それまでの研究で用いてきた分子生物学的手法を、さらに発展させていく必要性を感じていた時に、ニューヨーク州立大学のHoward K. Kuramitsu教授の研究室で最先端の分子生物学的手法を修得する機会に恵まれました。留学中は、バイオフィルムの形成に最も重要な働きをするクオラムセンシングについての研究を行いました。クオラムセンシングとはバクテリアが菌体内外に分泌拡散するAuto-inducerと呼ばれる物質がシグナル分子として介在する細胞間の情報伝達機構であり、シグナル分子が働きかけることにより、各種遺伝子の発現状況が変化して、バイオフィルムの形成に適した表現型へと細菌が分化します。*S. mutans*のクオラムセンシングシステムにはcompetence stimulate peptide（CSP）と呼ばれるペプチドを中心とした2成分調節因子システムが存在します。CSPをコードする*comC*遺伝子を中心に、*comABCDE*遺伝子が機能しています。さらにこのシステムにより、口腔内の様々なストレス、例えば抗生物質などに対応し、遺伝子の発現が起こり、バイオフィルムの形成を続けることが可能であることが示唆されていました。

留学先では、まず*comABCDE*遺伝子欠失株を作製しました。そして2成分調節因子システムの抗生物質に対する反応を調べたところ、*comC*欠失変異株では抗生物質に対する感受性が極めて上昇していることが示されました。そこで、合成CSPを添加して調べたところ、感受性にはほとんど変化が認められず、*comC*遺伝子が直接

図2　グルコシルトランスフェラーゼの機能領域

的に関与していないと考えられました。その後、*comC*遺伝子の近傍の遺伝子について検討したところ、*comC*遺伝子の上流にバクテリオシン産生遺伝子が存在し、さらにその上流にbacteriocin immunity protein（*bip*）遺伝子の存在することが分かりました。*S. mutans*のバクテリオシンは、ほぼ全てのグラム陽性細菌に対して抗菌作用を示し、*S. mutans*のプラーク内定着に優位性を与えるものであり、このimmunity proteinはバクテリオシンを菌体外に排出する作用を有すると考えられています。そこで、この*bip*遺伝子がバクテリオシンを菌体外に分泌するのと同じように、抗生物質の輸送に関与しているかどうかを検討することにしました。具体的には、*bip*欠失変異株とそれとは別のimmunity protein *smbG*遺伝子の欠失変異株を作製し、その役割を検討したところ、これらの欠失変異株では抗生物質への感受性が顕著に上昇しており、抗生物質の膜輸送にこれらの遺伝子が関与していることが示唆されました。さらに、これらの遺伝子の研究を進めるなかで、*S. mutans*の細胞膜における新たな輸送体系を明らかにすることができました[3]。

今後の展望

現在、前述のタンパク発現システムがシグナル伝達システムにどのように組み込まれているかについて検討しています。膜輸送体を含む膜タンパクは、口腔内の環境の変化のシグナルを受け、必要なものを取り込み不要なものを排出することにより、*S. mutans*がバイオフィルムを形成し続けるために重要な役割をしている可能性が高いと考えられます。また、*S. mutans*の主要な病原因子である表層タンパクの発現が、シグナル伝達システムの中でどのように制御されているかについても検討していく予定です。最終的な目標は、齲蝕予防をするための『ターゲット』となる遺伝子を見つけ、それらの発現制御を行う手法を構築することで新たな齲蝕抑制法の確立を目指すことです。

参考文献

1) Ooshima T. Minami T, Matsumoto M, Fujiwara T, Sobue S, Hamada S. Comparison of the cariostatic effects between regimens to administer oolong tea polyphenols in SPF rats. *Caries Res*, 32: 75-80, 1998.
2) Matsumoto M, Hamada S, Ooshima T. Molecular analysis of the inhibitory effects of oolong tea polyphenols on glucan-binding domain of recombinant glucosyltransferases from *Streptococcus mutans* MT8148. *FEMS Microbiol Lett*, 228: 73-80, 2003.
3) Matsumoto-Nakano M, Kuramitsu HK. Role of bacteriocin immunity proteins in the antimicrobial sensitivity of *Streptococcus mutans*. *J Bacteriol*, 188: 8095-8102, 2006.

2012年にブラジルで開催された国際歯科学会にて

実験室にて大学院生、スタッフとともに

あいみっくだより

個人情報保護推進室

個人情報保護推進室　**山口健治**

「個人情報の有用性」と「個人の権利利益の保護」のバランスが大事

個人情報の保護に関する法律（個人情報保護法）第一条（目的）には、次のような記述があります。

> （前略）個人情報の適正な取り扱いに関し、（中略）個人情報の有用性に配慮しつつ、個人の権利利益を保護することを目的とする。

ここで意図されていることは、個人情報保護では「個人情報の有用性」と「個人の権利利益の保護」のバランスをとることが大切であるということです。

「個人情報の有用性」つまり「利用」に偏ると、不正アクセスによってサーバーから大量の個人情報を引き出すなど、個人情報の不正な入手、悪用がおきてしまいます。「個人の権利利益の保護」つまり「守り」に偏ると、生命の危機にかかわっても名前を公表しないなど、個人情報に過剰な反応がおきてしまいます。

ポストPC時代になって

iPhone、iPadの登場以来、個人の情報を消費する道具は、パソコンからスマートフォン、タブレット端末に移行してきています。特にスマートフォンは、通信機能があり、いつも持ちあるくため、個人情報やプライベートな情報がどんどんたまっていきます。また、ネットにいつもつながっているため、意識しないままネットワーク上に情報がたまっていきます。

これはスマートフォンの法人利用でも同じことで、便利に使えば使うほど業務の重要な情報がたまっていくことになります。

この大量にたまった個人情報や業務の重要な情報が、不正アプリケーションをインストールしただけで、いとも簡単に漏えいしてしまうのが、現在の状況です。

個人情報保護マネジメントシステムを使って

IMICでは、個人情報の「利用」と「守り」のバランスをうまくとるため、また新しい状況に対応するために、個人情報保護マネジメントシステムを使っています。

個人情報保護マネジメントシステムとは、Plan、Do、Check、Actionのサイクルにそって個人情報保護の活動を行う仕組みや、そのための文書全体をいいます。この仕組みにより保護の水準を一定に保ち、またレベルを上げていくこともできるのです。特にCheck（点検）、Action（見直し）が重要で、この段階で軌道修正をしたり、新しいモノを取りこんだりしています。

プライバシーマークの申請から取得まで

IMICでは、2007年4月にプライバシーマークの付与認定をとり、これまで2回更新をおこない、今年は3回目の付与適格性審査を受けています。

プライバシーマークとは、JIS規格「個人情報保護マネジメントシステム―要求事項（JIS Q 15001:2006）」にそって個人情報を適切に取り扱っているかを審査し、認定する制度です。つまり、IMICは個人情報保護マネジメントシステムを使って、適切に個人情報保護を行っていることが認定されているということです。

プライバシーマークの審査は2年に1回実施され、文書審査と現地審査が行われます。文書審査では、個人情報保護マネジメントシステムに関する規程、手順書、様式などが規格にそっているか審査されます。

現地審査は、審査員がIMICの事務所を訪れ、個人情報保護マネジメントシステムが規定通りに運用されているか1日かけて審査します。担当者への質問、記録類の確認、事務所内のチェックが中心になります。

以前は、審査の基準が文書として公開されていなかったため、審査員の技量やスタンスにより改善指摘事項にばらつきがありました。現在は基準の公開により、このようなことがなくなり審査対応がとりやすくなっています。しかし、その分基準に厳格に審査され、よりつっこんだ内容が改善指摘事項の対象となってきました。

現地審査の1週間後に審査員から改善指摘事項が通知され、それに対する改善報告書を3か月以内に提出します。これに対して、再度指摘が出される場合もあり、前回の審査では現地審査からプライバシーマークがとれる（付与適格性の決定）まで半年ほどかかりました。

個人情報保護推進室の業務

IMICでは、個人情報保護活動をすすめる組織として、「個人情報保護推進室」を設置し2名の室員が担当しています。業務として大きなものには、個人情報保護全社教育の実施、監査責任者に協力しての内部監査の実施があります。

教育は 1回／年 講義形式で実施し、必ず従業員全員が受講することになっています。

内部監査は、1回／年 あらかじめ作成した約100項目のチェックリストを使って実施しています。1部署 1時間ほどで、チェックリストの内容の確認、記録類の確認を行います。内部監査では、全部署の監査のほかに個人情報保護管理者（常務理事）への監査、文書適合性監査を行います。判明した不具合は是正処置記録として処理し、完了が確認できるまでフォローアップします。

内部監査の終了後、Check（点検）Action（見直し）の業務として、マネジメントレビューと代表者の見直しを行います。マネジメントレビューでは、当年度の計画と実績、来年度の計画、前年度の積み残しでフォローアップが必要な案件の進行状況、法令・指針の改定状況、事業上の要求事項、社会情勢の変化などを経営者に報告します。代表者の見直しでは、マネジメントレビューの報告を受けて、理事長から見直しの指示が出ます。

その他に個人情報保護推進室の業務としては、2年に1回、プライバシーマーク更新申請と審査のため、申請書類の準備、現地審査の対応、改善のとりまとめを行います。

また、個人情報保護に関する問い合わせに対応したり、お客様によるサプライヤーオーディットに同席することもあります。

IMICでの個人情報保護活動

1．業務の中での保護活動

お客様本人から個人情報を入手する際には、利用目的、第三者提供の有無、個人情報の問い合わせ先などを記載した「個人情報の取り扱いについて」を申込書などに明示し、同意を得ています。その後、入手した個人情報を使って納品する際には、誤送付を防止するため必ずクロスチェックを実施しています。また、社外と個人情報の受け渡しがある場合には、授受記録などで受け渡しができたことを確認しています。

次に、個人情報を委託する場合は、IMICで定めた選定基準をクリアしているか調査した上で委託先を決め、その後も定期調査を実施しています。また、個人情報を廃棄する場合には記録を残し、確実に廃棄したことを確認し、紛失とならないよう管理しています。

2．個人情報の管理

IMICにある個人情報をすべて把握するため、個人情報資産台帳を作成しています。個人情報の項目、数量、入手経路、利用目的、保管期間などを記載し、お客様の情報はもちろん従業員の情報も漏れなく一覧できるようにしています。

また、個人情報に対する様々なリスクを把握し対策を実施するため、業務ごとにリスク分析表を作成しています。ライフサイクル別（取得・入力、移送・送信、利用・加工、保管・バックアップ、委託・提供、消去・廃棄）、媒体別（紙媒体、電子媒体）に、想定されるリスク、選択したリスク対策、関連規定、残留リスクを記載し管理しています。

個人情報の入手を始めるときには、個人情報取扱申請書を作成します。取得方法・形態、取得項目、機微な個人情報の有無、委託先、第三者提供先、遵法性の確認などを記載し、部門長の承認を得たうえで入手を開始しています。

3．セキュリティ対策の実施

個人情報保護のためIMICが実施している主なセキュリティ対策は、以下になります。

1）IMIC事務所内への入退出は、セキュリティカードにより管理しています。さらに重要な施設については生体認証を実施しています。
2）個人情報を保管しているキャビネットなどは、施錠管理しています。
3）個人情報が含まれるファイル、データベースにアクセスできる従業員は、制限されています。
4）個人情報の社外への持ち出しは禁止しています。部門長の許可を得て例外的に持ち出す場合は、ノートPCのハードディスクの暗号化、USBメモリーの暗号化を実施しています。
5）従業員のPC操作モニタリングのため、専用ソフトにより各種ログを取得しています。また、IMICで送受信するメールはすべて保管しています。
6）スマートフォン、タブレット端末の利用方法について規定を整備し、それにそって利用できるよう専用ソフトで管理しています。
7）サーバーのバックアップデータは、遠隔地保管を実施しています。
8）リースが終了したコンピューター機器の返却に際しては、専用ソフトを使いデータの完全消去を実施しています。

おわりに

IMICでは、以上のように個人情報保護の取り組みをすすめています。お客様に安心してサービスを利用していただくため、毎年の教育やプライバシーマークの取得を通じ、従業員一人ひとりが個人情報を取り扱っているという自覚を持ち業務を遂行しています。

最後に、IMICの個人情報保護方針を掲載し、終わりといたします。

平成 17 年 1 月 5 日　初版
平成 23 年 4 月 25 日　3.2 版

個 人 情 報 保 護 方 針

財団法人国際医学情報センターは、わが国の医学、薬学および医療情報活動の中枢的機関として内外にわたり高度な情報収集と提供を行い、広く医学の発展に寄与することを目的として、昭和 47（1972）年 4 月発足いたしました。当財団は、文部科学・厚生労働両省に認可された医学情報センターであり、常に時代の先端に立ったサービス提供と賛助会員の皆様ならびに利用者の情報保護に努めて参りました。

この度、個人情報の保護を一層強化する目的で、当財団の事業目的にふさわしい自主的なルールと体制をもって個人情報を適正に取り扱うために、ここに個人情報保護方針を定め、財団内外に公表いたします。

当方針並びに当方針に基づいて策定する個人情報保護の施策を、役職員及び財団の業務に従事する全ての者に周知・遵守させることにより、賛助会員の皆様ならびに利用者に安心して当財団のサービスをご利用いただきたいと考えております。

● 個人情報に関する個人の尊重

個人情報は、利用目的を明確にし、本人の同意を得た上で取得し、利用目的の達成に必要な範囲内で利用し、範囲を超えた個人情報の取り扱いを行わないための措置を講じます。また、必要があって個人情報を第三者に提供する場合は、本人の同意を得たうえで、利用目的の達成に必要な範囲内で提供します。なお、個人情報についてのご本人からの苦情や相談には、受け付け窓口（下記お問い合わせ）を設けております。ご本人が個人情報の開示、修正、利用の停止や提供の停止等をご希望される場合には、合理的な期間で対応いたします。

● 個人情報保護体制

当方針を実施するにあたり、当財団の代表者より任命した個人情報管理責任者の下、役割と責任を明確にした社内体制を整備いたします。

● 個人情報の安全管理

全ての個人情報は不正アクセス、盗難、持ち出し等による、紛失、破壊、改ざん及び漏えい等が起こらないように適正に管理し、必要な予防・是正措置を講じます。個人情報を外部に委託する場合は、守秘義務契約を締結するとともに、適正な管理が行われるよう管理・監督いたします。また、個人情報に関する苦情及び相談に適切に対応いたします。

● 個人情報に関する法令、国が定める指針およびその他の規範の遵守

「個人情報保護に関する法律」（平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号）、日本工業規格「個人情報保護マネジメントシステム－要求事項（JIS Q 15001:2006）」、その他の個人情報保護に関する法令、国が定める指針およびその他の規範を遵守いたします。

● マネジメントシステムの継続的改善

当財団の事業内容の変化、及び、事業を取り巻く法令、社会環境、IT 環境の変化等に対応して『個人情報保護に関するマネジメントシステム』を継続的に見直し、改善いたします。

平成 23 年 4 月 25 日
財団法人国際医学情報センター
理事長　戸山　芳昭

お問い合わせ　当財団　個人情報相談窓口　TEL:03-5361-7080　E-mail:privacy@imic.or.jp

あいみっく図鑑

作・絵
A. K.

編集後記

■2013年の年明け、厳冬の候となりましたが、読者の皆様はご壮健にお迎えのことと思います。希望とか夢といった明るい展望とは無縁の年が続いていますが、こういうパットしない時代こそ、大言壮語を慎み、身の周りの些事全般を大事にする日常本位という生き方に専念したいと思います。IMICは創立41年目に入ります。本誌も年相応に熟して行きたいと思っているのですが、なかなか巧くいかないのが実情です。生理と違ってAGINGが難しいこの世界。ならば変身ぐらいはと思って頑張りますので、本年も引き続きご愛読を宜しくお願い申し上げます。（加藤）

■海外テレビドラマが好きです。「ツインピークス」を高校生のときに観たのがきっかけだったと思います。大学になると「ビバリーヒルズ高校白書」とそのシリーズ、「ER」、社会人になると「ダーマ&グレッグ」「アリーmyラブ」と続き、「ザ・ホワイトハウス(the West Wing)」を見ていた頃は、ちょうどオバマ大統領就任演説に感動したこともあり、実際のホワイトハウスを見学しにワシントンDCへ行ってしまったほど。そして現在のお気に入りは「グッドワイフ(the Good Wife)」です。シカゴに暮らす弁護士のアリシアは、賢く、強く、優しく、そして美しい女性です。アリシアのファッションも素敵で、毎週木曜日が待ち遠しいこのごろです。（カピバラ）

■安倍政権による「アベノミクス」が話題となっています。ある調査では回答企業の8割が本政策に賛成であったそうです。将来的に財政悪化や行き過ぎたインフレを招くといった懸念も専門家の間にはあるそうですが、企業にとってはとにかく目の前の停滞感から脱することが先決という声が多く、効果と副作用を踏まえた上で、「賛成」が8割を占めたそうです。新しいチャレンジにはいつもリスクが伴うかと思いますが、とにかくまずは試してみることが重要ではないかと思います。（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