あいみっく

37(3) 2016

CONTENTS

Editorial
ワーキングメモリ：
脳のメモ帳 …… 苧阪 満里子 53（1）

シリーズ感染症 2
感染症制圧に向けた地球規模の健康投資 …… 國井 修 54（2）

医学統計学シリーズ 第38回
不確実性について …… 森實 敏夫 60（8）

連載 論文発表の倫理 ㉝
RushとCaldwellの盗用をめぐる確執 …… 山崎 茂明 71（19）

「この人・この研究」
第31回 砂川 玄志郎先生 …… 75（23）

特集 オープンアクセス
オープンサイエンス/イノベーション時代の到来 3
～オープンアクセスが露わにした課題 …… 林 和弘 78（26）

IMIC
International Medical Information Center
（一財）国際医学情報センター

平成 27 年度　財団の活動記録

平成27年

5月　平成27年度品質マネジメントシステム研修（全職員対象）
第90回日本医療機器学会大会　メディカルショージャパン＆ビジネスエキスポ2015（会場：横浜市・パシフィコ横浜）
企業展示ブース出展・企業プレゼンテーション発表
「IMICで可能になるアウトソーシング　～安全性情報収集の強化とMDR対応～」

6月　平成27年度情報セキュリティに関する定期教育（全職員対象）
第18回日本医薬品情報学会　総会・学術大会（会場：岡山市・岡山大学創立五十周年記念館）
企業展示ブース出展
平成27年度 第1回IMICセミナー開催（於：財団会議室）
講師：名郷直樹（武蔵国分寺公園クリニック院長・CMECジャーナルクラブ編集長）
EBM講座 新シリーズ「論文を日常にどう生かすか ～乳がん検診を例に～」
平成27年度第1回定例理事会開催
平成27年度定時評議員会開催

7月　平成27年度個人情報保護に関する定期教育（全職員対象）
IMICビアパーティ開催（会場：TO THE HERBS市ヶ谷店）

9月　平成27年度 第2回IMICセミナー開催（於：財団会議室）
講師：阿部信一（東京慈恵会医科大学 学術情報センター）
「PubMedミドル実践講座　～基礎を固めて応用へ～」

10月　平成27年度ハラスメント防止研修（全職員対象）

11月　信濃町煉瓦館防災訓練

12月　平成27年度 第3回IMICセミナー開催（於：財団会議室）
講師：石塚善久（メディカライト・ジャパン）
「メディカルライティング講座2015　～ライティングの基礎を固め業務へ活かす～」
IMIC忘年会開催（会場：明治記念館）

平成28年

2月　平成27年度IMICユーザー会開催（会場：明治記念館）

3月　学術文献電子デリバリーサービス「IMICOrder+」リリース
平成27年度 第4回IMICセミナー開催（於：財団会議室）
講師：森實敏夫（公益財団法人日本医療機能評価機構　客員研究主幹）
「医学統計学講座　～ 臨床試験のための医学統計学入門 ～」
平成27年度第2回定例理事会開催
平成27年度臨時評議員会開催

表紙写真（撮影：山口健治）
ここは基地跡。道路とフェンスの向こうには、広大な芝生にぽつぽつと明かりが灯る米軍住宅がありました。その頃と同じように夕暮れはやってきます。

あいみっく Vol.37-3
発行日　2016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 委員長　加藤 均
皆川雅子、荒居美香、井上志麻、大村一智、高徳みゆき、小林恵美菜、糸川麻由

ISSN　0386-4502
発行所　一般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

ワーキングメモリ：脳のメモ帳

大阪大学名誉教授
大阪大学脳情報通信融合研究センター・主任研究員
大阪大学未来戦略機構・招聘教授
大阪大学大学院生命機能研究科・招聘教授
苧阪満里子

私たちにとって記憶はとても大切です。子供のころの楽しかった記憶は、忘れられることなく、生涯にわたり私たちの生活を彩ることもあるでしょう。記憶という言葉を聞くと、このような過去の出来事を憶えていることを思いがちですが、これから始める行動にも記憶は必要です。たとえば会話している時にも、相手に尋ねることがあれば、それを心にとどめておかなければなりません。本を読んでいる時にも記憶は必要です。言葉の意味を追いながら、すでに読んだ内容を心のなかにとどめておかなければ、続く内容を理解することは難しくなります。

ワーキングメモリ（working memory）は、このような目標とする行動が達成されるまでの一時的な記憶、今から始める行動を正しく方向づけるために必要な脳のメモ帳の役割をする記憶です。

ワーキングメモリには、幾つかの特徴があります。私たちは多くの出来事や知識を記憶できますが、残念ながらワーキングメモリにはわずかの情報しかとどめることができません。また、ワーキングメモリは、それほど長くとどめておくことができないため、情報をすばやく活性化すること、必要でなくなった情報は新たに必要となる情報と適宜更新することが重要となります。

また、ワーキングメモリの容量には限界がありますが、それをうまく使える人とそうでない人がいることも知られています。ワーキングメモリの容量を測定するテストのリーディングスパンテスト（RST）を使って測定したところ、こうした個人差が明瞭になってきました。日本語版のRSTでは、単純に数字や単語を記憶するのではなく、文を幾つか読んでもらいながら、それぞれの文中の1単語を記憶するという二重課題法のやり方をとっています。そこで、テストを受ける人たちは、記憶することに専念するのではなく、文を読むことに注意を向けながら、同時に単語を記憶しなければなりません。これは、会話や本を読みながら、その内容を憶えておくという場面に近似しています。

RSTは、ワーキングメモリの司令塔ともいえる中央実行系（central executive）の制御機能を測定しています。中央実行系の制御にかかわる脳機能を調べるために、RSTを実施中の脳活動を、fMRIを用いて測定しました。すると、前頭前野背外側領域、内側面の前部帯状皮質、さらに後部頭頂葉領域が特に活動増強を示し、遂行成績の良い人たちでは、この増強が顕著であることがわかってきました。

ワーキングメモリは、加齢による影響を早期から受けると考えられます。近年高齢者の記憶の障がいが社会の中で問題になってきていますが、それは記憶の保持が困難になるためでなく、ワーキングメモリの脆弱化に起因するところが大きいと考えられます。というのは日常生活の場面では、記憶することに集中するよりも、他の行動をしながら記憶しなければならない場面が多いためです。そこで、ワーキングメモリにかかわる脳領域の活性化を導くことで、高次認知機能の基礎を支え、こころ豊かで健全な日常生活に導くことができるものと考えられます。

感染症制圧に向けた地球規模の健康投資

國井　修
Osamu Kunii

世界エイズ・結核・マラリア対策基金（略称、グローバルファンド）
戦略・投資・効果局長

1．感染症の脅威と投資の必要性

感染症は古くて新しい人類の脅威だが、1980-90年代に巻き起こったHIV/エイズのパンデミックは世界に戦慄を走らせた。放置しておけば致死率80％以上[1]といわれるこのウィルスに、一般人口の3割以上、ハイリスク集団では7割以上が感染し、平均余命が20歳近く急降下する国も現れた。1999年時点で年間死亡者280万人、新規感染者540万人[2]。HIVという単独のウィルスで毎日約8,000人が死亡し、新たに約15,000人が感染していた計算である。まさに現代の黒死病と呼ばれた所以である。

HIV流行と共にその主要死因である結核も再興し、マラリアも各地で再燃して子どもや妊産婦の主要死因として猛威を奮っていた。

私も1990年代にアジア、アフリカ、南米などで国際医療協力に携わったが、エイズ遺児が爆発的に増えてそれを支えられなくなった村、学校の教員や農業の担い手が結核で死亡し、教育や農業も破綻していった地域、抗レトロウィルス薬（エイズ治療薬）が出回りながら、高額のために買えずに患者が次々に死亡していく国、安価な抗マラリア薬も入手できずに死亡する子どもや妊産婦の悲惨な状況などを目のあたりにした。

しかし、世界で爆発的にHIVが流行し、かつ最も貧しいサハラ以南のアフリカに対する先進国のHIV対策援助額は1996-98年の平均で年間6900万米ドル[3]、単純計算でHIV陽性者一人当たり3米ドルであった。年間一人当たりの抗レトロウィルス治療 Antiretroviral therapy（ART）が2万米ドルと高額だった時代に雀の涙とも呼べる額であった。

これに対して、当時ハーバード大学のSacks教授らはHIV流行を抑えるには2001年から3年間で最低75億米ドルが必要と試算した。

この大禍を人類の叡智と努力で抑えることができるのか、または感染症に世界が飲みこまれていくのか。新ミレニアムを前に世界は大きな岐路に立たされていた。

2．21世紀型パートナーシップの誕生

2000年には国連総会、国連安全保障理事会、先進国首脳会議など様々な場でHIVを含む感染症の脅威とそれに対する国際社会の具体的行動が議論されることとなった。

中でも、2000年9月に国連総会で採択された国連ミレニアム開発目標 Millennium Development Goals（MDGs）では教育や水衛生と共に、「感染症の蔓延抑制」が21世紀の世界共通の開発課題に掲げられた。また、同年に開催されたG8沖縄サミットでは感染症問題が初めて主要議題に取り上げられ、追加的資金調達と国際的パートナーシップ強化の必要性が提唱された。

2001年アフリカ・エイズサミットで当時のアナン国連事務総長が感染症対策基金の創設を呼び掛け、ブッシュ大統領が米国政府として2億米ドルの拠出を表明後、G8諸国による資金支援が相次いで発表され、日本も当時の小泉首相により2億ドルの拠出が表明された。そして2002年1月に創設されたのが世界エイズ・結核・マラリア対策基金The Global Fund to fight HIV, Tuberculosis and Malaria（以下、グローバルファンド）である。

グローバルファンドは、先進国・途上国政府、国連・国際機関、二国間援助機関のみならず、NGO、市民社会、企業や財団、さらに感染した当事者など、問題解決に必須なパートナーを資金調達から事業の計画・実施に至るまで巻き込んでいく新たなメカニズムを構築していった。

その結果、2015年までに調達した資金は約330億ドル、特に、2014-16年の3年間は年間約40億ドルに達した。その95％は先進国を中心とする50カ国以上の政府・公的機関（米、仏、英、独、日が5大ドナー国）からの拠出で、5％はビル＆メリンダ・ゲイツ財団やプロダクト（RED）を含む財団・企業などからの寄付である。

これによって支援した事業はこれまで世界150カ国以上で1000以上に上り、国際援助としては結核対策の

8割、マラリア対策の5割、エイズ対策の2割を占めている[4]。

グローバルファンドは「21世紀型パートナーシップ」とも呼ばれ、世界・国レベルで様々なパートナーシップを構築・促進してきた。中でも、各国で構築された「国別調整メカニズム（Country Coordination Mechanism）」は、政府、国際機関、NGO、当事者組織などがそれぞれの知見や経験を持ち寄り、協働で事業を計画し実施している。

グローバルファンドが世界にもたらしたものは追加資金のみならず、インパクトをもたらすための革新的メカニズムともいわれている。国際社会がグローバルファンドに期待するものは、どれだけの資金を集めたか、だけではなく、それを活用してどれだけのリターンを得たかである。基金（Fund）として資金を運用するが、この投資によって得るリターンはお金ではなく健康である。健康への投資（Investment in health）のリターンである健康へのインパクトとは、実際にどれだけの必須サービスを広げ、どれほどの命を救い、新規感染を予防したか、であり、限られた資金でそれを最大化するためにパートナーシップやイノベーションを駆使していった。

過去の国際援助には、現地にもたらすインパクト（マイナス部分も含めて）をきちんと分析・評価せず、援助したという行為やプロセスだけで満足してきた側面もある。グローバルファンドではこのような過去の教訓から、成果・インパクトを数字で測り、各国の事業の進捗状況やパフォーマンスに基づいて資金を供与するPerformance based financingを導入し、各国の意識を高め、努力を助長させた。

また、グローバルファンドでは2014年より予め各国に予算配分をして事業計画や実施を積極的に支援する「新規資金供与モデル（New Funding Model）」を導入し、国の疾病負担や経済レベルに応じて戦略的に資金配分をし、支援事業の計画段階から「国内対話」にWHOやUNAIDSを含む様々なパートナーと一緒に積極的に参画し、各国の事業を支援してきた。

さらに、災害や紛争、エボラ流行など緊急事態に対する緊急資金、疫学データの強化や市民社会への支援などを含む様々な特別イニシアティブや地域プログラムを立ち上げ、パートナーと共に多様な課題に取り組んできた。

このような努力の結果、グローバルファンドの支援事業を通じて、2015年半ばまでに抗レトロウィルス薬治療（antiretroviral therapy: ART）を世界全体で860万人以上に拡大し、HIV母子感染予防を330万人、HIV検査とカウンセリングを4億7000万件、エイズ遺児への支援を780万人、STI治療を2300万人に供与した[5]。さらに、結核の診断と治療を1500万人、多剤耐性結核の治療を23万人、マラリア対策では殺虫剤浸漬蚊帳を6億張、アルテミシニン誘導体多剤併用療法を含むマラリア治療を5億6000万人に提供した。これにより救われた命は1700万人、2016年までには2200万人に達すると推計されている。

グローバルファンド以外にも、米国大統領エイズ救済緊急計画（PEPFAR）、国際医療品購入ファシリティ（UNITAID）等の新たな資金や革新的メカニズムが加わり、世界全体としても多大な健康投資、国際援助と自助努力がなされた。その結果、世界全体で2000-2013年に削減したHIV新規感染は約40%、感染者数は年間350万人から210万人に減り、結核では3700万人の命が、マラリアでは2000-15年に620万人以上の命が救われたといわれる[6]。HIV・結核・マラリアなどの感染症の蔓延阻止というMDGs目標6は多くの国々で達成され、人類の叡智と努力で感染症の猛威をある程度抑えることに成功したといえる。

3．持続可能な開発目標の時代

それでも、2015年の年間新規感染者数はいまだHIV 210万人[7]、結核960万人[8]、マラリア2億人以上[9]、これらによる1年間の総死亡数は約300万人である。近年世界を震撼させたエボラ流行の総死亡数は2年間で約1万人であることを考えると、三大感染症が未だに世界の脅威であることがわかる。

特にHIVは、サハラ以南アフリカでは依然として出産年齢の女性、および思春期の若者の主要死因となっている[10]。サービスへのアクセスは未だ不十分で、HIV感染者3670万人の半数は検査を受けておらず、必要とする人々の半分にARTは届いていない[11]。結核発病者の3分の1、約300万人は診断されていないか、国家結核プログラムに報告されていない[12]。

HIVにおいては「キーポピュレーション」と呼ばれる人々の間で感染が拡大している。男性とセックスをする男性、受刑者、注射薬物使用者、セックスワーカー、トランスジェンダーなどが含まれ、これらの人々は中央アジア、東欧、中東、北アフリカなどで新規HIV感染者の9割以上を占め[13]、またこれらのHIV陽性率は一般人口の24倍も高いという調査もある[14]。また、15-24歳の女性のHIVの新規感染率が、同年代の男性に比べ8倍も高い国もあり[15]、これまで通りの対策では流行を抑えられないとの懸念もある。

三大感染症に共通する近年の課題は薬剤耐性である。特に結核では多剤耐性結核の報告数が増えており、2014年に発症した推計48万人のうち12万人しか診断・治療されていない[16]。さらに、アルテミシニン耐性マラリア、残留殺虫剤噴霧に対する殺虫剤耐性蚊が様々な国・地域で報告されており[17]、これらに対する対策も急務である。

このように感染症は2015年までのMDGs時代に解決された問題ではなく、積み残された課題として、2015年の国連総会で採択された持続可能な開発目標Sustainable Development Goals（SDGs）でも目標3「あらゆる年齢のすべての人の健康的な生活を確保し、

福祉を推進する」の中の9ターゲットの一つとなり、「2030年までに、エイズ、結核、マラリア及び顧みられない熱帯病といった感染症の流行を終息するとともに肝炎、水系感染症及びその他の感染症に対処する」と記述された。

この「感染症の流行の終息」（end the epidemics）とはポリオのような根絶（eradication）ではない。公衆衛生危機と感じないレベルにまで流行を抑えるいう意味であり、三大感染症のそれぞれについて具体的な「終息」の指標とその達成目標が示されている。

HIVについてはUNAIDSがFast Track Strategyとして、2010年に比べ2030年までに世界の年間新規HIV感染者数（15歳以上）を20万人以下に抑えるため、世界中のHIV陽性者の95％が検査を受けて感染していることを知り、そのうちの95％がHIV治療を受け、さらにそのうちの95％が治療の効果で体内のウイルス量が検出限界以下になることを目標としている[18]。

結核については、WHOによってGlobal TB Strategyが策定され、2015-2035年までに発病者数を90％、死亡を95％削減し、結核の診断治療により家計破綻に陥る患者をなくすことを目標にしている[19]。現在、新規感染率は年間1.5％程度しか低減しておらず、これをより削減するにはより効果的な診断・治療、ワクチンの研究開発などが求められている。

マラリアについては、WHOによってGlobal Technical Strategy for Malaria 2016-2030が策定され、2015年に比べ2030年までに患者を90％減少、死亡を90％削減、35か国でマラリアを撲滅（Elimination）し、撲滅した国では再流行を予防するという目標が掲げられている[20]。

4．国際目標到達のためのグローバルファンドの新戦略と役割

2030年までに三大感染症流行を終息するという国際目標の実現は不可能ではないがそう容易いものではない。これまで通りの対策や努力では達成できず、戦略的なパートナーシップとイノベーションを促進して、必要資金を確保し、より効率と効果を高めた健康投資をしなければならない。

グローバルファンドではSDGs、そして各感染症の国際目標達成を支援するため、2017-22年の6か年新戦略を策定した。パートナーシップを重視するグローバルファンドでは、このような戦略の策定にも様々なパートナーの参画を求め、世界各地でヒアリングを行い、インターネットを通じて意見やコメントを得た。

以下、これらの戦略目標の主要ポイントを示しながら国際目標達成に向けたグローバルファンドの役割について述べたい。

（1）インパクトの最大化

限られた資金を活用してインパクトを最大化するために必要なことは「選択と集中」である。

たとえば、HIVでは約20か国に世界の感染者の約8割が集中しており、これらの国々で感染を抑え、死者を少なくすることが世界全体の感染症流行の終息の鍵にもなっている。したがって、グローバルファンドでは疾病負担が高く、経済レベル（一人当たりGNI）の低い国に資金が多く割り当てられるような計算式を用い、さらに各国における過去の実績、執行能力、他ドナーからの資金援助などの因子で調整を加えて資金分配を決める。次期戦略ではこの分配方法にさらに改善を加える。

また、メコン流域数か国に拡大する薬剤耐性マラリア、アフリカ南部の越境鉱山労働者に広がる結核、東欧に広がる注射薬物使用者のHIV流行など、国レベルの対応だけでは解決困難で、地域全体として連携・協働した対策が必要な課題については地域プログラムも推進している。

分配された資金をいかに活用するかは各国の保健医療政策や疾病別戦略に基づき、各国のCCMが事業計画書を作成し提出するが、それがエビデンスに基づいていない、優先順位が明確でない、具体性に欠けるなどの問題があることが少なくない。

これに対して、グローバルファンドの国別チームや専門家、そしてWHO、UNAIDSなどのパートナーが積極的に各国の保健計画や疾病別戦略作り、そしてグローバルファンドの事業計画を支援している。提出された事業計画は独立した技術審査パネル（Technical Review Panel）、さらにパートナーとグローバルファンド事務局のリスク、戦略、財務などの責任者が集まったグラント認定委員会（Grant Approval Committee）などで審査し、事業計画をより最適化してきた。次期戦略ではこのプロセスをより効率化、迅速化し、計画自体よりもその実施により資源と労力を割当てる。

各国でのインパクトを上げるには、どのような地域や人々に感染が広がり、その問題がどこにあるのかを的確に把握しなければならないが、情報が不足し、その情報の信頼性が低い国も多く、グローバルファンドでは疫学情報の改善に協力している。

これまでグローバルファンドでは各国のオーナーシップを尊重しその自主性に任せてきたが、アフガニスタン、イラク、南スーダンなど、紛争や内戦が続く、または政情が不安定、治安が劣悪な脆弱国家（グローバルファンドではChallenging Operating Environments；COEsと呼ぶ）は世界で約20か国あり、グローバルファンドの資金の約3割が投じられているが、十分なインパクトが生まれているとは言い難い。これに対して、グローバルファンドではこれまでの教訓を基にCOEs戦略を策定し、今後、国の状況に応じて柔軟な対応・対策を講じ、イノベーションを駆使・展開し、戦略的なパートナーシップを促進していく。

2030年までに国際目標を到達するには、各国の自助努力が重要であり、グローバルファンドの援助からの自立、持続可能性を追求していく必要がある。グローバルファンドでは新たに持続可能性・移行・共同資金のためのポリシー（Sustainability, Transition and Co-financing Policy）を採択し、各国の自立・持続可能性に向けた努力を支援している。これは各国の経済レベル（一人当たりGNI）に見合った自己負担をしてもらうことで、感染症対策プログラムや保健システム強化に対する自助努力を促し、また自立に向けたアセスメントや移行計画作り、さらに国の能力開発を積極的に支援するものである。

（2）強靭で持続可能な保健システム（RSSH）

近年のエボラ流行から得た教訓は、公衆衛生危機また感染症は保健システムが脆弱な国で拡大しやすく、その対策には保健システム強化が重要であるということであった。

グローバルファンドでは三大感染症に焦点を当てながらも、これまでも疾病横断的な支援、保健システム強化を行ってきたが、新戦略においては「強靭で持続可能な保健システムResilient and Sustainable Systems for Health（RSSH）の構築」を戦略目標の4本柱のひとつとして明確に打ち出した。

現在、世界の共通開発目標となったSDGsの目標3においては、感染症の流行終息とともに、ユニバーサルヘルスカバレッジUniversal Health Coverage（UHC）が健康に関わるターゲット全体を包括する重要なコンセプトになっている。日本政府もG7サミットなどを通じてUHCの重要性とその達成に向けた貢献を示しているが、グローバルファンドでもRSSHを通じてUHCに貢献することを新戦略で明示している。

ここでグローバルファンドが「Resilient」と「Sustainable」を含めた意味は、COEsのような脆弱な保健システムをもつ国に対して紛争や災害、公衆衛生危機にも対応できるようなResilient（強靭で回復力のある）システム構築、中所得国で近い将来援助から卒業するような国ではSustainable（自立に向け持続可能性を高める）システム強化の重要性を示し、それらへの支援を強調している。

ちなみに、加速因子の中にある「国の開発段階に応じた差別化」とはCOEsや最貧国から中進国まで開発の程度が全く異なる国を差別化（differentiation）してそれぞれのニーズや事業執行能力などを把握しながら支援を行うということである。

RSSHはHealth Systemsでなく、Systems for Healthとしているが、その理由は感染症流行の終息には保健システムのみならず、教育や社会保障など他セクターのシステムと連携・協働する必要があることを強調している。

しかし、グローバルファンドの限られた資金で保健システム全体をカバーすることは到底できず、ここにも「選択と集中」が求められている。感染症の流行終息につながりながらも、他の保健医療課題の解決にも寄与する横断的システムへの投資である。

この優先課題は以下の通りである。

- コミュニティ対応と地域システムの強化
- リプロダクティブ・ヘルス、母子・思春期保健への支援、これらと感染症対策との統合に向けたプラットフォームの構築
- 医薬品などの調達供給管理システムへの支援
- 保健医療人材への投資
- 保健情報システムの強化、分析・活用のための能力構築
- 適切な国家保健戦略と疾病対策戦略の強化と連携
- 保健財政管理と監督の強化

（3）人権・ジェンダー平等の促進

感染者やキーポピュレーションに対する偏見や差別、またジェンダーの不平等が未だ蔓延り、これらの人々に対するサービスがなかなか広がらない国・地域がある。たとえば、2016年時点で、HIV感染またはそれに関連する問題を犯罪として扱う法律を有する国は76か国に上る[21]。

そのため、グローバルファンドではUNAIDSや市民社会など様々な機関・組織と戦略的なパートナーシップを組み、人権やジェンダーの平等を擁護し促進するための努力を行っている。

まず、グローバルファンドではジェンダー平等推進のための戦略と行動計画を既に策定しており、キーポピュレーションや感染者に対する偏見・差別を取り除くためのアプローチやパッケージも世界的には知られてきている。今後、様々なパートナーとの連携・協働でこれらの事業を導入・拡大していく。

また、ジェンダーや年齢の違いによって新規感染率や有病率に格差がありながら、それを示すデータや事業効果を評価する情報が多くの国で不足しているため、性別・年齢別データや情報を創出し、それに基づく戦略策定、事業計画・実施を支援していく。

さらに、グローバルファンドでは各国で事業の計画から実施に至るまで、キーポピュレーションや感染した当事者などが積極的に参画できるメカニズムを作り、人権が擁護され促進されるような配慮をしてきたが、今後、さらに彼らの声が反映され、知見が活用されるよう、また彼らの人権が擁護され促進されるようなメカニズムやプロセスを作り、そのための具体的な事業をパートナーと連携しながら強化していく。

（4）資金の増加的動員

2030年に向けた国際目標の到達に向けて、グローバルファンドに最も期待されている役割は資金調達であろう。グローバルファンドでは資金調達を効果的に行い、各国に対して安定的、計画的、迅速な健康投資ができるよう、3年毎に増資会合を行い、ドナーから向う

3年間の拠出誓約をもらっている。2017-22年の3年間の資金調達に向けた第5回増資会合は2016年9月にカナダのトロントで行われる。

増資会合に先立ち、向う3年間に到達すべき事業目標、それに必要な活動内容、そして必要資金を提示するのが増資準備会合である。第5回増資会合に向けた増資準備会合は日本政府の主催で2015年12月に東京で実施され、UHCの会合と合わせて2日間に渡って行われ、日本からは総理大臣、外務大臣、財務大臣、厚生労働大臣、そして世界7か国の保健大臣、世界銀行総裁、WHO事務局長などが集まるハイレベル会合となった。

ここでWHO、UNAIDS、Stop TB Partnershipなどの主要パートナーと世界のアカデミアとの合同で発表されたのがグローバルファンドのInvestment caseである。これは、2030年に三大感染症の国際目標を達成するために、向こう3年間（2017-19年）でグローバルファンドを通じてどれだけの資金調達が必要で、それによってどのようなインパクトを与えられるかを示す投資計画である。

それによると、グローバルファンドが支援している国々で今後3年間に三大感染症対策に必要な資金（国内予算と国外からの援助金）は推計970億米ドルであり、このうちグローバルファンドを通じて調達すべき資金は130億米ドルと試算された。

この資金が効率的・効果的に活用された場合、期待される成果の概要は以下の通りである。

- 3年間で最大800 万人、2020年までには累計で3000～3200 万人の命が救われる
- 三大感染症の新たな感染を最大3億件回避することができる
- 三大感染症対策に対し410億米ドルの国内投資を動員することができる
- 女性や女児、キーポピュレーション（高い感染リスクにさらされている人口集団）や人権への取り組みの強化を支援できる
- 強靭で持続可能な保健システムの構築に相当の貢献ができる
- 向こう数年～数十年で、最大2,900億米ドルにのぼる幅広い経済的効果がもたらされる

第5回増資会合でドナーによる誓約額の合計が130億米ドルに達するかどうかは、本稿執筆時点では不透明だが、既に誓約額を表明したカナダ、日本、フランス、イタリアの各政府は3年前の増資会合での誓約額に比べて、各国の通貨ベースで大きく増額している。

グローバルファンドの役割は単にドナーから調達を集めるだけではない。グローバルファンドの拠出金に対する共同資金（co-financing）として実施国政府の保健予算の増額を促進する、国別に他の援助機関やドナーにギャップを埋めるための協力を求める、民間セクターと協働でソーシャル・インパクト・ボンドを含む革新的な資金動員を追求するなど、触媒的役割も担っている。

5．おわりに

2030年までに三大感染症流行の終息が可能かどうか、現時点では誰にもわからないが、過去の教訓が示すことは、途中で手を緩めれば感染症は再燃し、それまでの努力が水の泡になる可能性があること、逆に世界が本気になって連携・協働すれば高く設定した目標も達成不可能ではないことである。

グローバルファンドは三大感染症に焦点を当て、その終息に目標を定めているが、そこで作り上げてきたパートナーシップやイノベーションは他の感染症、さらに他の健康問題の解消にもつながる。今後、この地球規模の健康投資が世界の人々の健康をどのように変えていくのか、傍観するだけでなく、日本もこのパートナーシップとイノベーションに是非参加してほしい。

文献

1) Heymann, David L., ed. "Control of Communicable Diseases Manual" (19th ed.). Washington, D.C.: American Public Health Association, 2008.
2) UNAIDS : Report on the global HIV/AIDS epidemic. 2000, p 6.
3) Attaran, A.; Sachs, J. "Defining and refining international donor support for combating the AIDS pandemic.". *Lancet* 357 (9249): 2001 : 57–61.
4) The Global Fund to fight AIDS, Tuberculosis and Malaria : Global Fund Results Report 2012- Strategic Investments for Impact 2012, p7.
5) The Global Fund. Results Report 2015. http://www.theglobalfund.org/en/news/2015-09-21_Report_Shows_17_Million_Lives_Saved/ accessed on 10 July 2016.
6) The United Nations. The Millennium Development Goals Report 2015. 2015, p6.
7) UNAIDS. Global AIDS Update 2016, p2.
8) WHO. Global Tuberculosis Report 2015, p1.
9) WHO. World Malaria Report 2015, p5.
10) WHO. Women and Health. 2009, p2.
11) UNAIDS. Prevention GAP Report 2016, p2.
12) WHO. Global Tuberculosis Report 2015, p1.
13) UNAIDS. Global AIDS Update 2016, p10.
14) UNAIDS. Prevention GAP Report 2016, p7.
15) Dellar RC, et al.: Adolescent girls and young women: key populations for HIV epidemic control. J Int AIDS Soc.:18 (2 Suppl 1): 64-70, 2015.
16) WHO. Global Tuberculosis Report 2015, p1.
17) WHO. World Malaria Report 2015, p26-27.
18) UNAIDS. Fast Track: Ending the AIDS epidemic by 2030, p11.
19) WHO. The End TB Strategy, Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015, p2.

20) WHO, Global technical strategy and targets for malaria 2016-2030, p8.
21) UNAIDS. Global AIDS Update 2016, p10.

國井 修
Osamu Kunii

Profile

略歴

1988 年　自治医科大学卒業
1991 年　栃木県栗山村国保診療所　所長
1994 年　ハーバード公衆衛生大学院　公衆衛生修士課程卒業
1995 年　国立国際医療センター　国際医療協力局
1998 年　JICA 東北ブラジル公衆衛生プロジェクト長期専門家
1999 年　東京大学大学院医学系研究科にて医学博士取得
2000 年　東京大学大学院医学系研究科国際地域保健学　講師
2001 年　外務省経済協力局調査計画課　課長補佐
2004 年　長崎大学 熱帯医学研究所 熱帯感染症研究センター　教授
2006 年　UNICEF（国連児童基金）本部　保健医療政策シニアアドバイザー
2007 年　UNICEF ミャンマー事務所　保健・栄養部長
2010 年　UNICEF ソマリア支援センター　保健・栄養・水衛生事業部長
2013 年　世界エイズ結核マラリア対策基金（略称：グローバルファンド）
　　戦略・投資・効果局長

これまで世界 110 か国以上で、感染症対策、母子保健、保健システム、
保健医療政策などの分野で開発援助や研究・教育に従事してきた。

不確実性について

森實　敏夫
Toshio Morizane
公益財団法人日本医療機能評価機構 客員研究主幹
東邦大学医学部 客員教授
大船中央病院 消化器・IBDセンター 非常勤医師

医療には不確実性Uncertaintyが伴うということは広く受け入れられていると思われるが、その理解のしかたはさまざまである。医療を提供する側か医療を利用する側かによっても理解が異なる。

医療を提供する側は、診療の中で診断に伴う不確実性、治療を開始した際のアウトカムに対する不確実性、適用する知識の包括性に対する不確実性、より根本的には現在の医療の不完全性による未知の領域があることによる不確実性、さらに、技術的には意図したとおりのことができないかもしれないという不確実性などさまざまな不確実性にさらされている。また、研究論文から知識を得る際に、診断法の診断能、介入・治療の効果に対して、それらの指標にランダムエラーとバイアス、非直接性による不確実性が伴っており、実際に適用した場合の結果には不確実性が伴う。

医療を受ける側からの視点で考えると、何らかの症状があったときに、受診した医師の診断が本当に正しいか、提案・指示された治療法がほんとうに最適か、予測された経過をたどり最善のアウトカムが得られるのか、などについて不確実性が伴う。

これら不確実性を論理的、科学的に取り扱うのが統計学であり、さまざまな事象を確率probabilityという概念を用いて取り扱い、不確実性あるいは逆の方向から見れば確からしさ/確実性を知ることができる。

また、主観的な確からしさ、すなわち確信度confidenceと、ある事象が起きる確からしさを表す確率は同じ法則が適用される。診療において患者さんの真の状態を問診、症状、診察所見、検査結果から推測する際には不確実性が伴う。その不確実性は確率で表される。“Probability: a language for expressing uncertainty”といわれるゆえんである[1)]。そのような不確実性は医師の未熟さによるものではなく、医療に内在しているものである。確率は不確実性を定量的に表すものである。

95%信頼区間

95%信頼区間Confidence interval (CI)は介入の効果を表す、リスク比、オッズ比、ハザード比などの効果指標、診断精度の指標である感度、特異度、陽性尤度比、陰性尤度比などの報告の際に同時に提示されるのが一般的である。また、そのほとんどが頻度論派統計学の考え方による信頼区間であり[1]、もし同じ研究を100回繰り返したら、95回はその範囲に真の値が含まれるであろうという範囲が95%信頼区間である。信頼区間は効果推定値Effect estimateに対する不確実性を表し、幅が広いほど不確実性が高く、幅が狭いほど不確実性が低い。信頼区間の幅は、サンプルサイズ（症例数）により、サンプルサイズが大きいほど狭く、小さいほど広くなる。

効果指標に伴う不確実性を理解するために、Rを用いてシミュレーションを行ってみよう。

まず、1回の試行である一定の確率で起きる事象がある場合に、ある回数の試行でその事象が起きる確率は二項分布に従うことを思い出していただきたい。30%の人にある事象が起きることが正しいとわかっている場合、だれか一人の人をランダムに抽出してその事象が起きるかどうかは0.3の確率で起きるとしか言えない。1人、2人...10人について調べた場合、一人ひとりでは0.3の確率で起きる事象であるが、10人の内たまたま2人にしか事象が起きないかもしれないし、5人に起きるかもしれないが、3人に起きる場合が一番可能性が高いであろうということは直観的に理解できる。事象が起きる人数が0～10人までそれぞれの人数で起き

[1] ベイジアンBayesianの信頼区間は確信区間Credible intervalと呼ばれることが多いが、頻度論派Frequensitsの信頼区間とは異なる概念で算出される。ベイジアンの95%確信区間は文字通りその範囲に真の値が含まれる確率が0.95の範囲である。真の値を変動させてそれぞれの値の場合にそのようなデータを得る確率=尤度と事前確率を掛け算して真の値に対する確率密度分布を算出する。本稿での議論はベイジアンのアプローチを用いていないが、算出された分布は、事前確率として、平坦な分布を想定した場合のベイジアンアプローチと同じ分布と考えられる。

る確率を求めることができ、それが二項分布である。

ひとりごとに事象が起きるかどうかを見ることはベルヌーイ試行と呼ばれる。したがって、ベルヌーイ試行を10回繰り返した場合に何回事象が起きるかを見るという言い方もできる。

一般的にnを試行回数（ここではランダムに抽出され調べられた人数）、pを事象の起きる確率、kを事象が起きた人数とすると、二項分布は次の式で表される。

$$P(X=k)=\binom{n}{k}p^k(1-p)^{n-k}$$

$$\binom{n}{k}=nCk=\frac{n!}{k!(n-k)!}$$

$X \sim B(n,p)$ ----→ Xは確率p試行回数nの二項分布に従う

臨床の場合にあてはめた例を図1に示す。

このような現象の理解のしかたはさまざまであろうが、一人の対象者である事象が起きる確率がpであることがわかっている場合に、結果として事象が起きる人数はかならずしもpの割合にはならないということを直観的に理解していれば十分である。

Rではrbinom(サンプル数,試行回数,確率)というランダムサンプルのための関数があるので、これを用いて以下のスクリプトを実行することで、以上述べてきたことを実感できると思う。

```
#二項分布
rate=0.3                #事象の起きる確率
num=10                  #試行回数
rbinom(1,num,rate)      #num分の試行を1サイクルだけした場合の事象の起きる人数
cycl=10000              #繰り返す回数
rsamp=rbinom(cycl,num,rate)  #cycl分繰り返した際のそれぞれに事象の起きる人数格納
hist(rsamp,seq(-0.5,10.5,1),prob=TRUE) #ヒストグラムで結果を表示（縦軸は確率）
```

実際に実行した結果は以下の通りである（図2）。

試行回数numを100に設定し見よう。ヒストグラムの設定も10.5を100.5に変更する。すなわち、hist(rsamp,seq(-0.5,100.5,1),prob=TRUE)とする。結果は以下のようになった（図3）。

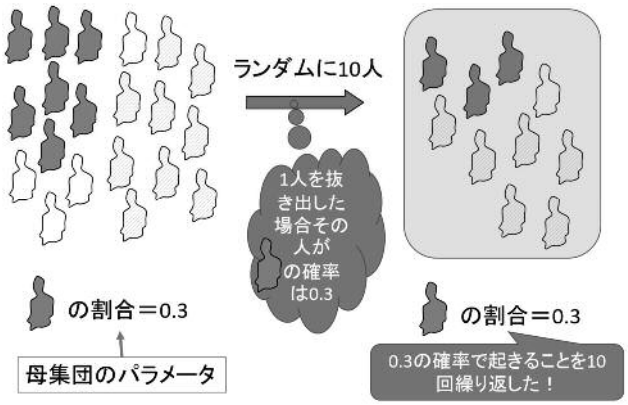


図1

母集団の割合が0.3の場合、そこからランダムに抽出した10人で色を付けた事象が起きた人数は3人の場合が最も可能性が高いが2人のことも5人のこともあり、その確率は二項分布に従う。母集団は人数が無限大で、サンプルが抽出されても割合は変わらない、あるいは一人抽出したらもとに戻すとする。

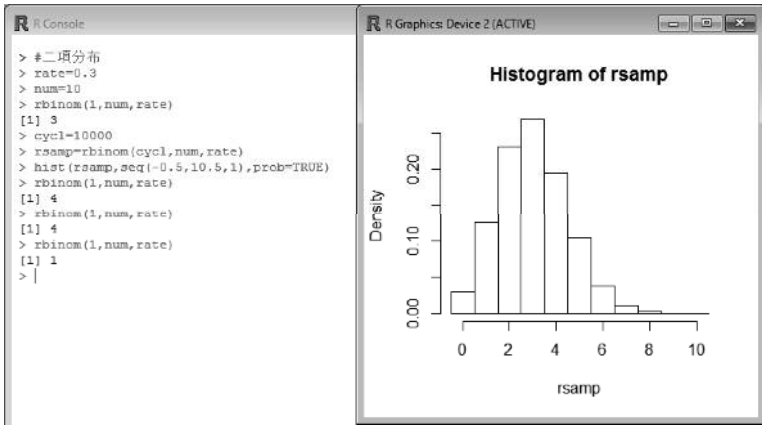


図2　二項分布のシミュレーション

rbinom(1,num,rate)のスクリプトを4回繰り返した結果は、3、4、4、1と毎回異なるが、10000回繰り返した場合の分布をヒストグラムで見ると、3回が最も多く、次に2、4となり、8回以上はほとんど起きないことがわかる。rsamp変数は配列でcycl個のランダムサンプルが格納される。

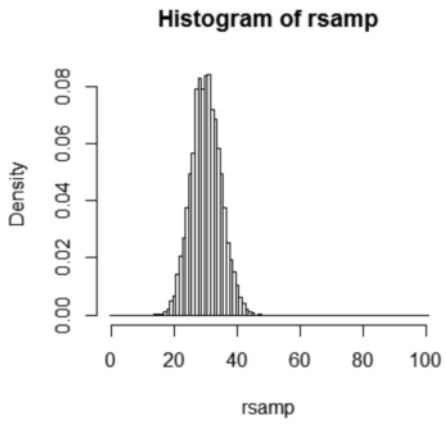


図3　試行回数100、確率0.3の二項分布

図2の場合と比べると、50回以上すなわち50％以上で事象が起きることはほとんどないことがわかる。図2では試行回数が10であったが、5回以上すなわち50％以上で事象が起きることもかなりある。これは、サンプルサイズが大きくなるとばらつきが小さくなることを示している。

実際に事象が5未満の回数の確率はp=pbinom(4,num,rate,lower.tail=TRUE)で、5以上の回数の確率は1-pで求められるので、以下のようにnumが10の場合と、100の場合を求めてみた。

```
> (p=pbinom(4,num,rate,lower.tail=TRUE))
[1] 0.8497317
> 1-p
[1] 0.1502683
> num=100
> (p=pbinom(4,num,rate,lower.tail=TRUE))
[1] 4.721295e-11
> 1-p
[1] 1
```

試行回数が10の場合5以上の確率は0.15、100の場合は4.72×10^{-11}ときわめて小さな値になることがわかる。

一回の研究で得られる値はこの分布の中の一つなので、サンプルサイズが小さいとその値に伴う不確実性は大きくなることが理解されると思う。

率に対する95％信頼区間は$p \pm 1.96\sqrt{p(1-p)/n}$で算出するのがひとつの方法である。実際にこの式で計算した場合と、シミュレーションで算出した場合を比べてみよう。以下のスクリプトである。numはまず、100に設定してみた。

```
#95%confidence interval
rate=0.3
num=100
cycl=10000
rsamp=rbinom(cycl,num,rate)
rate+1.96*sqrt(rate*(1-rate)/num)
rate-0.96*sqrt(rate*(1-rate)/num)
quantile(rsamp/num,c(0.025,0.975))
```

結果は以下の通りで、近似しているが全く同じ値にはならない。

```
> rate+1.96*sqrt(rate*(1-rate)/num)
[1] 0.3898185
> rate-0.96*sqrt(rate*(1-rate)/num)
[1] 0.2560073
> quantile(rsamp/num,c(0.025,0.975))
 2.5% 97.5%
 0.21  0.39
```

さらに、numを200に設定すると両者の差は縮小した。なお、cyuclを10万あるいは100万に増やしてもシミュレーションによる95％信頼区間の値は全く変動がなかった。

```
> num=200
> cycl=10000
> rsamp=rbinom(cycl,num,rate)
> quantile(rsamp/num,c(0.025,0.975))
 2.5% 97.5%
0.240 0.365
> rate+1.96*sqrt(rate*(1-rate)/num)
[1] 0.3635113
> rate-0.96*sqrt(rate*(1-rate)/num)
[1] 0.2688924
```

また、numを10にすると両者の差はより大きくなる。

リスク比の場合

今度は、独立した2群の率の比である、リスク比について見てみよう。リスク比は2群の率のばらつきが影響するので、1群の症例数が同じなら上記の1群の率の分布よりさらにばらつきが大きくなることが推定される。以下のスクリプトでシミュレーションしてみよう。

```
#リスク比のシミュレーション
pc=0.5　　#対照群のイベント率
pt=0.4　　#介入群のイベント率
nc=100　　#対照群の症例数
nt=100　　#介入群の症例数
cycl=10000　　#繰り返し回数=ランダムサンプルの数
sampc=rbinom(cycl,nc,pc)　　#対照群の二項分布のランダムサンプル
sampt=rbinom(cycl,nt,pt)　　#介入群の二項分布のランダムサンプル
samprr=(sampt/nt)/(sampc/nc)　　#リスク比の計算
samplrr=log(samprr)　　#リスク比の対数
#グラフ作成の準備：対数スケールであるが横軸メモリはリスク比の値に設定する。
dev.new()
xmin=-2.25　　#minimum value of x axis. -2.5
xmax=1.9　　#maximum value of x axis.  2
xm=c(0.1,0.2,0.3,0.4,0.6,0.8,1.0,1.5,2,3,4,5,6)　　#X軸のラベルRRの値で表す。.
tic=log(xm)
yma=2.5
inter=c(xmin,xmax,0.1)
```

```
ygen=c(0,yma)
txv=c(1.5,1,0.8)
txh=c(0.4,0.8)
#ヒストグラム作成
hist(samplrr,xaxp=c(xmin,xmax,9),xaxt="n",seq(inter[1],inter[2],inter[3]),prob=TRUE,ylim=ygen,xlab="RR in log scae",main="Distribution of effect size (RR)")
lines(density(samplrr,bw=0.05),lty=2,col="blue")
axis(side=1,at=tic,labels=xm,cex.axis=1);
text(txh[2],txv[2],paste("Control ",nc),pos=4)
text(txh[2],txv[3],paste("Intervention ",nt),pos=4)
rrl=round(exp(quantile(samplrr,c(0.025,0.975))[1]),digits=3)　　#中央のパーセンタイル
rru=round(exp(quantile(samplrr,c(0.025,0.975))[2]),digits=3)
rrm=round(exp(median(samplrr)),digits=3)
text(txh[1],txv[1],paste("RR=",rrm,"(",rrl,"～",rru,")"),pos=4)
#各群のイベント数のヒストグラム
dev.new()
par(mfrow=c(2,1))
hist(sampc,seq(8.5,75,1),prob=TRUE,main="Control group",xlab="Event number")
hist(sampt,seq(8.5,75,1),prob=TRUE,main="Intervention group",xlab="Event number")
```

リスク比の95％信頼区間は表1のようなデータから算出する場合、リスク比の対数（自然対数）の分布が正規分布に近似することを用いて、

$$\exp\left[\ln(RR) \pm 1.96\sqrt{1/rc + 1/rt - 1/nc - 1/nt}\right]$$

の式で算出できる。すなわち、ルートの部分が対数スケール上での標準偏差（あるいは標準誤差）に相当する。lnは自然対数の意味であるが、Rではlog( )で表される。

Rで計算する場合には、以下のスクリプトを用いることができる。

```
###Calculation of confidence interval using a formula.
rc=pc*nc
rt=pt*nt
rr=pt/pc
lsd=sqrt(1/rc+1/rt-1/nc-1/nt)
lrr=log(rr)
lwrr=exp(lrr-1.96*lsd)
uprr=exp(lrr+1.96*lsd)
rr;lwrr;uprr
```

実際に計算した結果は次のとおりで、上記のシミュレーションの結果が、0.58～1.091であったので、ほぼ同じ値が得られている。

```
> rr;lwrr;uprr
[1] 0.8
[1] 0.5868144
[1] 1.090635
```

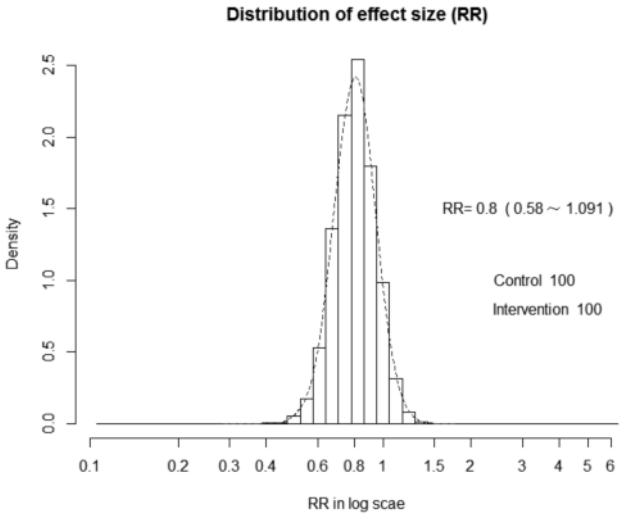


図4　リスク比のシミュレーション結果

対照群のイベント率0.5、介入群のイベント率0.4の場合。リスク比の対数の分布で正規分布に近似する。

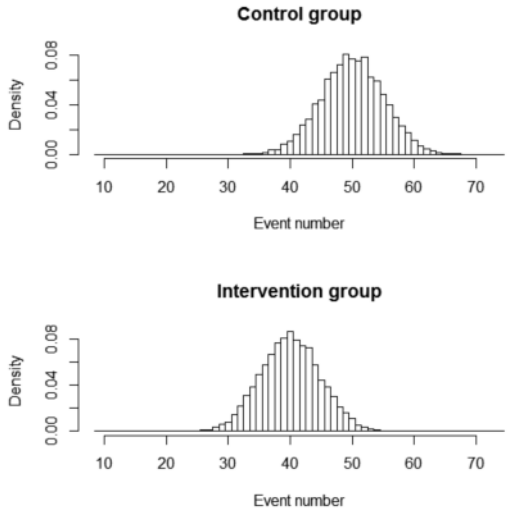


図5　対照群と介入群のイベント生起例の人数の分布

サンプルサイズは100人と100人でイベント率は0.5と0.4の場合の例で二項分布に従う。それぞれ50人と40人の場合が最も多い。

表1　四分表のデータ

	アウトカム＋	アウトカム－	症例数
対照群	rc	nc－rc	nc
介入群	rt	nt－rt	nt

さて、症例数を50ずつの場合、200ずつの場合も同様にリスク比の分布をシミュレーションで求めてみたのが図6である[2]。症例数が多くなるほど分布の幅が狭くなることがわかる。シミュレーションの回数が10000回なので、信頼区間の値に小数点以下3桁目からの誤差が認められ、上記の結果とは若干異なる値になっている。これを少なくとも100000回程度に設定すると誤差は小さくなり毎回ほとんど同じ値が得られるはずである。

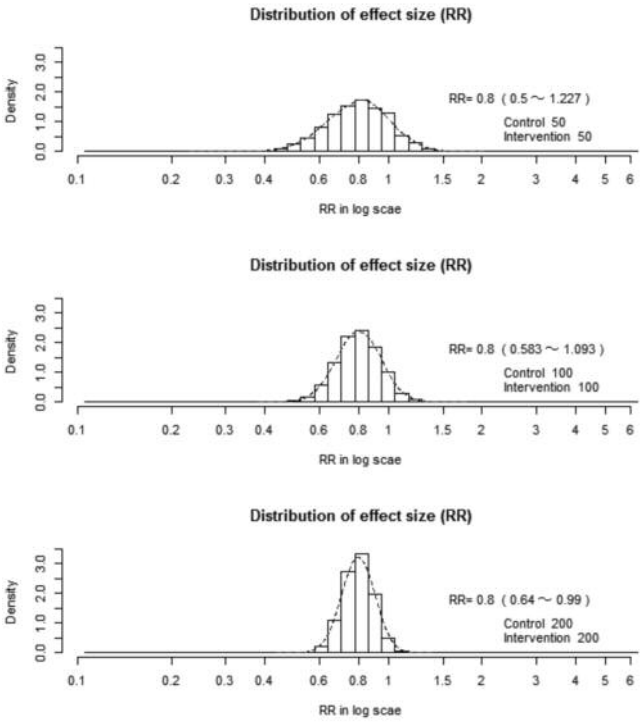


図6　異なる症例数の場合のリスク比の分布

症例数は図中に書かれている通りで、上から各群が50、100、200である。症例数が多いほどばらつきが小さくなることがわかる。シミュレーションで10000回繰り返した値に基づく。

頻度論派の95%信頼区間をシミュレーションで確認する

すでに述べたようにひとつの研究で得られる効果指標の値はこれらの分布の中の一つである。同じ研究を繰り返した場合、そのたびごとに対照群および介入群における率の値は異なり、リスク比の値も異なる。そのたびごとの値に基づいて上記の式でリスク比の95%信頼区間を計算した場合、真の値がその範囲に含まれる率は0.95になるかどうかをシミュレーションで再現してみたいと思う。

```
###Simulation of Confidence Interval###
pc=0.5　　#対照群のイベント率
pt=0.4　　#介入群のイベント率
nc=100　　#対照群の症例数
nt=100　　#介入群の症例数
parr=pt/pc　　#真のリスク比の値（パラメータ）
lparr=log(parr)　　#リスク比の対数
cycl=100000　　#シミュレーションの回数（10万回に設定）
seed=1　　#乱数生成のシード（省略可）
sampc=rep(NA,cycl)　　#シミュレーションで得られる対照群のイベント率格納変数
sampt=rep(NA,cycl)　　#シミュレーションで得られる介入群のイベント率格納変数
samprr=rep(NA,cycl)　　#シミュレーションで得られるリスク比格納変数
samplrr=rep(NA,cycl)　　#リスク比の対数を格納する変数
sampci=rep(NA,cycl)　　#95%信頼区間内なら0から外れたら1を格納する変数
for (i in 1:cycl)　　#{ }内スクリプトをcycl回繰り返し実行する
{
sampc[i]=rbinom(1,nc,pc)　　#対照群のイベント生起例数（二項分布よりランダムサンプル）
sampt[i]=rbinom(1,nt,pt)　　#同じく介入群のイベント生起例数
rr=(sampt[i]/nt)/(sampc[i]/nc)　　#リスク比の計算
samprr[i]=rr　　#リスク比をひとつずつ配列変数に格納
samplrr[i]=log(rr)　　#リスク比の対数をひとつずつ配列変数に格納
slsd=sqrt(1/sampc[i]+1/sampt[i]-1/nc-1/nt)　　#対数スケール上での標準偏差
sup=samplrr[i]+1.96*slsd　　#95%信頼区間上限値（対数）
slw=samplrr[i]-1.96*slsd　　#95%信頼区間下限値（対数）
if(lparr<=sup && lparr>=slw)
{
sampci[i]=0　　#真の値が範囲に含まれれば0それ以外は1を格納
}else{
sampci[i]=1
}
}
mean(sampci)　　#cycl個の平均値を算出（95%信頼区間から外れる率に相当）
```

実行してみた結果は以下の通りであった。

```
> mean(sampci)#cycl個の平均値を算出
      （95%信頼区間から外れる率に相当）
[1] 0.04806
```

[2] 3つのグラフをプロットするため、最初だけ上記のスクリプトのdev.new( )の後に、par(mfrow=c(3,1))を実行し、縦軸の最大値を大きくするため、yma=3.5に変更し、ncとntはそれぞれの人数に変えて、3回実行する必要がある。2回目、3回目はdev.new( )とpar(mfrow=c(3,1))の行頭にに#を付けコメント扱いにすることによって、スクリプトが実行されないようにする。また、txv=c(1.8,1,0.5)に変更して、文字の表示位置を変えてある。

誤差はあるが、10万回繰り返した場合、真の値を含まない場合は4.8%であるという結果であった。したがって、上記の式で95%信頼区間を算出すればおよそ正しいということが言える。繰り返しになるが、ひとつの研究で得られるリスク比の値は毎回異なる値の中のひとつの値でしかなく、95%信頼区間の値も毎回異なる値の中のひとつである。

このように、効果指標の値は、ひとつの値として特定できず、それぞれの値である確率が異なる一定の分布を示すものとしてしかとらえることができないので、一定の範囲あるいはある閾値より大きな値または小さな値になる確率を考え、その確率の値によって効果推定値に対する確信度とするのが一般的であり、臨床的にも意味のある考え方になる。

たとえば、対照群でのイベント率が0.5で100人ずつ200例でのRCTでリスク比が0.5（95%信頼区間0.322-0.727）という結果が得られた場合、リスク比が1以下の確率はほぼ1であり、少しでも効果がありさえすればいいのであれば、その介入が効果があるということに対する確信度は極めて高いといえる。もし、疾患、介入、アウトカムの属性や比較される介入の効果によりリスク比が0.8以下でないと臨床的意義がないという場合には、確信度はより低くなる。

確信度に応じたリスク比の分布を計算し表示する

これから作成しようとするスクリプトはリスク比が、設定されたある閾値以下の値になる確率に応じて分布をプロットするとともにその分布の95%信頼区間の値を計算しようとするものである。

メタアナリシスによるリスク比の統合値が0.5だった場合に、ある閾値を設定してその値以下になる確率が0.999なら確信度が高い、0.95なら中等度、0.9なら低い、0.8なら非常に低いとするなら、それぞれの確信度に対するリスク比の分布はどのようになり、95%信頼区間を計算するスクリプトを考えてみよう。

確信度の基準を0.999、0.90、0.8、0.7と緩めにしたり、0.999、0.99、0.95、0.9とより厳しく設定したり任意に設定することもできるようにしてみよう。

```
########################################
###Plot four different distribution curves according to four different confidence levels with a threshold.
title="Distribution of RR with different certainty"
#set figure title
rr=0.5                          #set risk ratio
threrr=1                        #set threshold
p=c(0.999,0.95,0.9,0.8)         #set certainty levels (probability less than threshold):strict thresholds
#p=c(0.999,0.99,0.95,0.9)       #more strict threshold
#p=c(0.999,0.90,0.8,0.7)        #Relaxed threshold
ccol=c("green","blue","orange","red")  #set color for the curve of each certainty level.
dev.new()                       #set a new plot window
lsd=c(NA,NA,NA,NA)              #make a variable for SD
lw=c(NA,NA,NA,NA)               #make a variable for lower limits of 95% CI
up=c(NA,NA,NA,NA)               #make a variable for upper limits of 95% CI
lrr=log(rr)
thre=log(threrr)
#calculate SD which correspond to certainty levels
for(j in 1:4)
{
for(i in 1:100000)
{
if(pnorm(thre,mean=lrr,sd=i/100000)<p[j]){break}
}
lsd[j]=(i-1)/100000
}
lsd                             #four differenct SD which correspond to certainty levels.
vp=round(dnorm(lrr,lrr,lsd[1]),digits=1)-0.5
#positioning legends
ls=vp/12                        #line space for legend
arp=(vp+0.5)*1.01               #vertical position of arrow
#calculate lower and upper limits for four different distributions in RR scale
for(i in 1:4)
{
lw[i]=round(exp(lrr-lsd[i]*1.96),digits=3)
up[i]=round(exp(lrr+lsd[i]*1.96),digits=3)
}
lw
up
#set up x axis
lmin=exp(-2.5)                  #set the minimum value fot X axis in log scale.
lmax=exp(2)                     #set the maximum value for X axis in log scale.
lmin;lmax
xm=c(0.1,0.2,0.3,0.4,0.6,0.8,1.0,1.5,2,3,4,5)   # X axis labels in the original RR scale.
tic=log(xm)
curve(dnorm(x,mean=lrr,sd=lsd[1]),from=-2.5,to=2,xaxp=c(-2.5,2,9),xaxt="n",cex.axis=1.0,
lty=1,col=ccol[1],main=paste(title,"(Estimate ",rr,")"),
xlab="RR (in log scale)",ylab="Density")
axis(side=1,at=tic,labels=xm,cex.axis=0.8);
segments(lrr-1.96*lsd[1],dnorm(lrr-1.96*lsd[1],lrr,lsd[1]),lrr+1.96*lsd[1],dnorm(lrr-1.96*lsd[1],lrr,lsd[1]),lwd=2,col=ccol[1],lty=3)
abline(v=thre,lty=2,col="grey")
#plot a distribution curve with standard deviation of
```

```
uf times larger value.
for(i in 2:4){
curve(dnorm(x,mean=lrr,sd=lsd[i]),from=-2.5,to=2,
lty=1,col=ccol[i],add=TRUE)
segments(lrr-1.96*lsd[i],dnorm(lrr-1.96*lsd[i],
lrr,lsd[i]),lrr+1.96*lsd[i],dnorm(lrr-1.96*lsd[i],
lrr,lsd[i]),lwd=2,col=ccol[i],lty=3)
#draw legend.
if(ccol[i]=="blue"){text(0.2,vp-2*ls,col=ccol[i],pos=4,
paste("B Moderate (",p[i],") ",lw[i],"-",up[i]))}
if(ccol[i]=="orange"){text(0.2,vp-3*ls,col=ccol[i],
pos=4,paste("C Low (",p[i],") ",lw[i],"-",up[i]))}
if(ccol[i]=="red"){text(0.2,vp-4*ls,col=ccol[i],
pos=4,paste("D Very Low (",p[i],") ",lw[i],"-",up[i]))}
}
text(0.2,vp-ls,col=ccol[1],pos=4,paste("A  High  (",p[1],")
",lw[1],"-",up[1]))
text(0,vp,col="black",pos=4,paste("Probability(RR<",t
hrerr ,")"," and 95%CI"))
#plot range arrow
arrows(thre,arp,-2.5,arp,lty=1,lwd=2,col="grey",
length=0.1,angle=30,code=2)
```

閾値をRR1.0および0.8に設定した場合の結果をそれぞれ図7および図8にしめす。

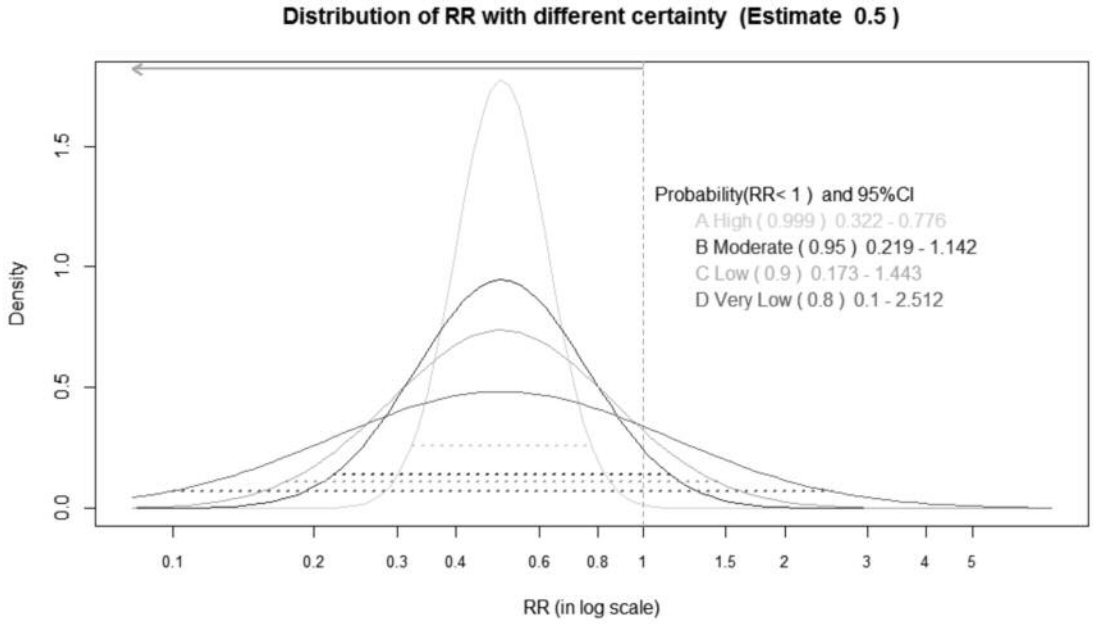


図7　指定した閾値（RR=1）による4つの確信度に対応するリスク比の分布
点線はそれぞれの分布の95%信頼区間の幅を示す

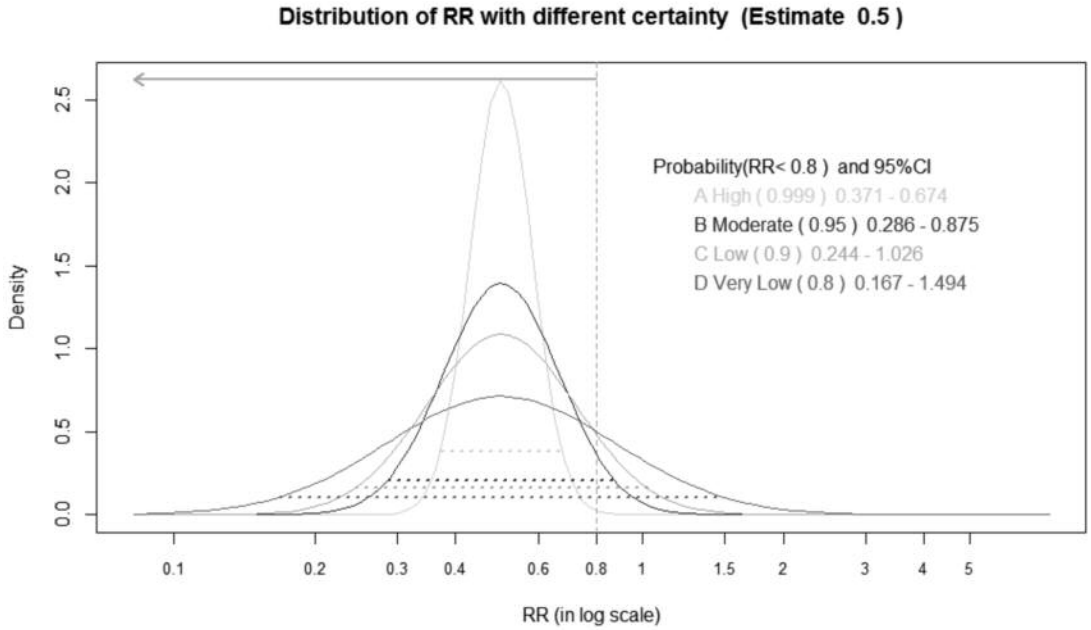


図8　指定した閾値（RR=0.8）による4つの確信度に対応するリスク比の分布
点線はそれぞれの分布の95%信頼区間の幅を示す

また、以下のスクリプトは絶対効果を計算する。パーセント（100人あたり）およびパーミル（1000人あたり）で人数を算出する。

```
########################################
###Calculation of absolute effect
br=0.5  #baseline riskの設定
"Percent:"
round((rr-1)*br*100,digits=1)　#リスク比の値の100人あたりイベントが起きなくなる人数（マイナスはその人数減少）
round((lw-1)*br*100,digits=1)　#リスク比下限値の100人あたりイベントが起きなくなる人数
round((up-1)*br*100,digits=1)　#リスク比上限値の100人あたりイベントが起きなくなる人数（プラスはイベント生起が増加）
"Permille:"
round((rr-1)*br*1000,digits=1)　#リスク比の値の1000人あたりイベントが起きなくなる人数（マイナスはその人数減少）
round((lw-1)*br*1000,digits=1) #リスク比下限値の1000人あたりイベントが起きなくなる人数
round((up-1)*br*1000,digits=1)#リスク比上限値の1000人あたりイベントが起きなくなる人数（プラスはイベント生起が増加）
```

例えば、上記のRR 0.5でベースラインリスク0.5（対照群で50%にイベントが生起する）の場合では、次のような結果が得られた。

```
> ###Calculation of absolute effect
> br=0.5#baseline risk
> "Percent:"
[1] "Percent:"
> round((rr-1)*br*100,digits=1)
[1] -25
> round((lw-1)*br*100,digits=1)
[1] -31.4 -35.7 -37.8 -41.6
> round((up-1)*br*100,digits=1)
[1] -16.3  -6.2   1.3  24.7
> "Permille:"
[1] "Permille:"
> round((rr-1)*br*1000,digits=1)
[1] -250
> round((lw-1)*br*1000,digits=1)
[1] -314.5 -357.0 -378.0 -416.5
> round((up-1)*br*1000,digits=1)
[1] -163.0  -62.5   13.0  247.0
```

すなわち、確信度が高いといえる分布であれば、100人中50人でイベントが起きるのが、介入により25人減少し、95%信頼区間の下限値であれば31.4人減少し、上限値であれば16.3人減少することが言える。しかし、確信度が低い場合には、下限値で37.8人減少するが、上限値では1.3人増加するということが言える。これらの人数は確信度の分類が妥当で臨床的に受け入れられるものかどうかを考えるときに参考になる。

さて、このようにリスク比に対してあらかじめどのような値の範囲であれば、臨床的に意義があることにどの程度の確信を持てるかを明確にしたうえで、これらの分布と研究結果、特にメタアナリシスの結果、すなわち統合値と95%信頼区間を比較して、その研究結果に対する確信度を決めるようにすれば、エビデンス評価の客観性が高まるのではないかと考えられる。

バイアスがある場合の不確実性の変化

今までの説明はランダムエラーすなわち偶然による効果推定値の変動についてである。第24回および第36回で述べたように、バイアスや非直接性も効果推定値に影響を与え、Turnerら[2]がその影響を定量的なモデルとして提唱していることを述べた。彼らは選択バイアス、実行バイアス、検出バイアス、症例減少バイアス、その他のバイアスを内的バイアス、PICO（Population, Intervention, Comparator, Outcome）のクリニカルクエスチョンとのずれを外的バイアスと呼んで、その効果指標への影響を大きさと不確実性および方向性も含めてモデル化している。外的バイアスは非直接性と同じ概念である。

Turnerらのモデルに基づいて、バイアスのリスク比に対する影響を上記の方法と同じ手法で解析してみよう。対照群の症例数100、介入群の症例数100でそれぞれのイベント率が0.5、0.4でリスク比が0.8の場合である。まずバイアスがない場合、バイアスがリスク比で0.9に相当する影響を及ぼすがひとつの値に固定されている場合、バイアスがリスク比で平均0.9で作用するが、不確実性を伴っており、対数が正規分布に従い、95%信頼区間の上限値がリスク比で1.27の場合、そして2つの不確実性を伴うバイアスが作用した場合である。

```
###Simulation of bias effect###
pc=0.5　　#対照群のイベント率
pt=0.4　　#介入群のイベント率
nc=100　　#対照群の症例数
nt=100　　#介入群の症例数
cycl=100000　　#シミュレーションの回数
seed=1　　#乱数生成のシード
sampc=rep(NA,cycl)　　#対照群のイベント生起症例数格納変数
sampt=rep(NA,cycl)　　#介入群のイベント生起症例数格納変数
samprr=rep(NA,cycl)　　#リスク比を格納する変数
samplrr=rep(NA,cycl)　　#リスク比の対数を格納する変数
for (i in 1:cycl)　　#{}のスクリプトをcycl回実行
{
sampc[i]=rbinom(1,nc,pc)　　#一回の対照群のイベント生起症例数
sampt[i]=rbinom(1,nt,pt)　　#一回の介入群のイベント生起症例数
rr=(sampt[i]/nt)/(sampc[i]/nc)　　#リスク比の計算
samprr[i]=rr　　#リスク比の値の格納
samplrr[i]=log(rr)　　#リスク比の対数の値の格納
```

```
}
dev.new()　　#新しいプロット用ウインドウの用意
xmin=-2.25　　#X軸の最小値（対数スケール）
xmax=1.9　　#X軸の最大値
xm=c(0.1,0.2,0.3,0.4,0.6,0.8,1.0,1.5,2,3,4,5,6)
#RRの値によるX軸のラベル
tic=log(xm)　　#X軸の目盛りの位置
yma=2.5　　#Y軸の最大値
inter=c(xmin,xmax,0.1)　　#ヒストグラムのカラムの幅と最小値、最大値
ygen=c(0,yma)　　#Y軸の最小値と最大値
txv=c(1.5,1,0.8)　　#図のレジェンドのY座標
txh=c(0.4,0.8)　　#図のレジェンドのX座標

par(mfrow=c(2,2))　　#画面の分割（2行、2列）
#ヒストグラムのプロット
hist(samplrr,xaxp=c(xmin,xmax,9),xaxt="n",
seq(inter[1],inter[2],inter[3]),prob=TRUE,ylim=ygen,
xlab="RR in log scae",main="Distribution of effect size (RR)")
lines(density(samplrr,bw=0.05),lty=2,col="blue")
#確率密度分布の曲線のプロット
axis(side=1,at=tic,labels=xm,cex.axis=1) #X軸の描画
text(txh[2],txv[2],paste("Control ",nc),pos=4)　　#レジェンド
text(txh[2],txv[3],paste("Intervention ",nt),pos=4)
rrl=round(exp(quantile(samplrr,c(0.025,0.975))[1]),digits=3)　　#リスク比の95% 信頼区間
rru=round(exp(quantile(samplrr,c(0.025,0.975))[2]),digits=3)
rrm=round(exp(median(samplrr)),digits=3)　　#リスク比（サンプリングした中央値）
text(txh[1],txv[1],paste("RR=",rrm,"(",rrl,"～",rru,")"),pos=4)　　#レジェンド
###固定したバイアスの値の場合:
biasrr=0.9　　#リスク比で0.9に相当するバイアス
biaslrr=log(biasrr)　　#その対数
for (i in 1:cycl)　　#{ }内のスクリプトをcycl回繰り返す
{
sampc[i]=rbinom(1,nc,pc)　　#対照群のイベント生起症例数
sampt[i]=rbinom(1,nt,pt)　　#介入群のイベント生起症例数
rr=(sampt[i]/nt)/(sampc[i]/nc)　　#リスク比
samprr[i]=rr*biasrr　　#バイアスの影響を受けたリスク比
samplrr[i]=log(rr)+biaslrr　　#対数では加算
}
#結果のプロット
hist(samplrr,xaxp=c(xmin,xmax,9),xaxt="n",
seq(inter[1],inter[2],inter[3]),prob=TRUE,ylim=ygen,xlab="RR in log scale",main=paste("Distribution of effect size (RR) with a fixed bias RR ",biasrr))
lines(density(samplrr,bw=0.05),lty=2,col="blue")
axis(side=1,at=tic,labels=xm,cex.axis=1);
text(txh[2],txv[2],paste("Control ",nc),pos=4)
text(txh[2],txv[3],paste("Intervention ",nt),pos=4)
rrl=round(exp(quantile(samplrr,c(0.025,0.975))[1]),digits=3)
rru=round(exp(quantile(samplrr,c(0.025,0.975))[2]),digits=3)
rrm=round(exp(median(samplrr)),digits=3)
txv=c(1.5,1,0.8)
txh=c(0.4,0.8)
text(txh[1],txv[1],paste("RR=",rrm,"(",rrl,"～",rru,")"),pos=4)
###バイアスが一定の分布をしている場合（固定された値ではない場合）
biasrr=0.9　　#バイアスの平均値（対数スケール上での平均）
upperl=1.2　　#95% 信頼区間の上限値
biaslrr=log(biasrr)　　#バイアスの対数
blsd=(log(upperl)-biaslrr)/1.96　　#バイアスの分布の標準偏差（対数スケール上）
lowerl=exp(biaslrr-1.96*blsd)　　#バイアスの95% 信頼区間下限値
for (i in 1:cycl)　　#{ }内のスクリプトをcycl回繰り返す
{
sampc[i]=rbinom(1,nc,pc)
sampt[i]=rbinom(1,nt,pt)
rr=(sampt[i]/nt)/(sampc[i]/nc)
bias=rnorm(1,biaslrr,blsd)
samprr[i]=rr*exp(bias)
samplrr[i]=log(rr)+bias
}
#dev.new()
hist(samplrr,xaxp=c(xmin,xmax,9),xaxt="n",
seq(inter[1],inter[2],inter[3]),prob=TRUE,ylim=ygen,xlab="RR in log scale",main="Distribution of effect size (RR) with a bias having uncertainty")
lines(density(samplrr,bw=0.05),lty=2,col="blue")
axis(side=1,at=tic,labels=xm,cex.axis=1);
text(txh[2],txv[2],paste("Control ",nc),pos=4)
text(txh[2],txv[3],paste("Intervention ",nt),pos=4)
rrl=round(exp(quantile(samplrr,c(0.025,0.975))[1]),digits=3)
rru=round(exp(quantile(samplrr,c(0.025,0.975))[2]),digits=3)
rrm=round(exp(median(samplrr)),digits=3)
text(txh[1],txv[1],paste("RR=",rrm,"(",rrl,"～",rru,")"),pos=4)
###不確実性のあるバイアスが2つある場合。
biasrr1=0.9
upperl1=1.27
```

```
biaslrr1=log(biasrr1)
blsd1=(log(upperl1)-biaslrr1)/1.96
lowerl1=exp(biaslrr1-1.96*blsd1)
biasrr2=0.9
upperl2=1.27
biaslrr2=log(biasrr2)
blsd2=(log(upperl2)-biaslrr2)/1.96
lowerl2=exp(biaslrr2-1.96*blsd2)
for (i in 1:cycl)
{
sampc=rbinom(1,nc,pc)/nc
sampt=rbinom(1,nt,pt)/nt
rr=sampt/sampc
bias=rnorm(1,biaslrr1,blsd1)+rnorm(1,biaslrr2,blsd2)
samprr[i]=rr*exp(bias)
samplrr[i]=log(rr)+bias
}
#dev.new()
hist(samplrr,xaxp=c(xmin,xmax,9),xaxt="n",
seq(inter[1],inter[2],inter[3]),prob=TRUE,xlab="RR in
log scale",ylim=ygen,main="Distribution of effect
size (RR) with two biases having uncertainty")
lines(density(samplrr,bw=0.05),lty=2,col="blue")
axis(side=1,at=tic,labels=xm,cex.axis=1);
text(txh[2],txv[2],paste("Control ",nc),pos=4)
text(txh[2],txv[3],paste("Intervention ",nt),pos=4)
rrl=round(exp(quantile(samplrr,c(0.025,0.975))[1]),digi
ts=3)
rru=round(exp(quantile(samplrr,c(0.025,0.975))[2]),dig
its=3)
rrm=round(exp(median(samplrr)),digits=3)
text(txh[1],txv[1],paste("RR=",rrm,"(",rrl,"～
",rru,")"),pos=4)
#####################
```

結果は以下の通りである（図9）。

これらの結果から、Tunerらのモデルでは、バイアスの大きさMagnitudeと方向Direction、さらにバイアス自体の不確実性がモデル化されていると考える。

効果推定値に対するバイアスの影響はバイアス自体の大きさのばらつきが大きい場合には、ばらつきが大きくなるので、バイアスリスクの評価の際には、バイアスの大きさ、方向だけでなくバイアス自体の不確実性の3つの要素を評価する必要があることがわかる。しかし、これらの要素を正確に知ることは難しいことが多いので、たとえばコクランのバイアスリスクツールのようなエビデンス評価の方法論では大きなバイアスが入っているリスクという形でそのリスクすなわち可能性を2段階または3段階で評価し、方向性はほとんど無視されていることが多い。実際には、疾患専門家でないと、さまざまなバイアスの原因、たとえば対照群と介入群の年齢の差が結果にどのように影響するかについて推測するのは困難であり、システマティックレビューあるいはメタアナリシスの専門家だけではバイアスリスクの評価には限界があるのではないかと考える。

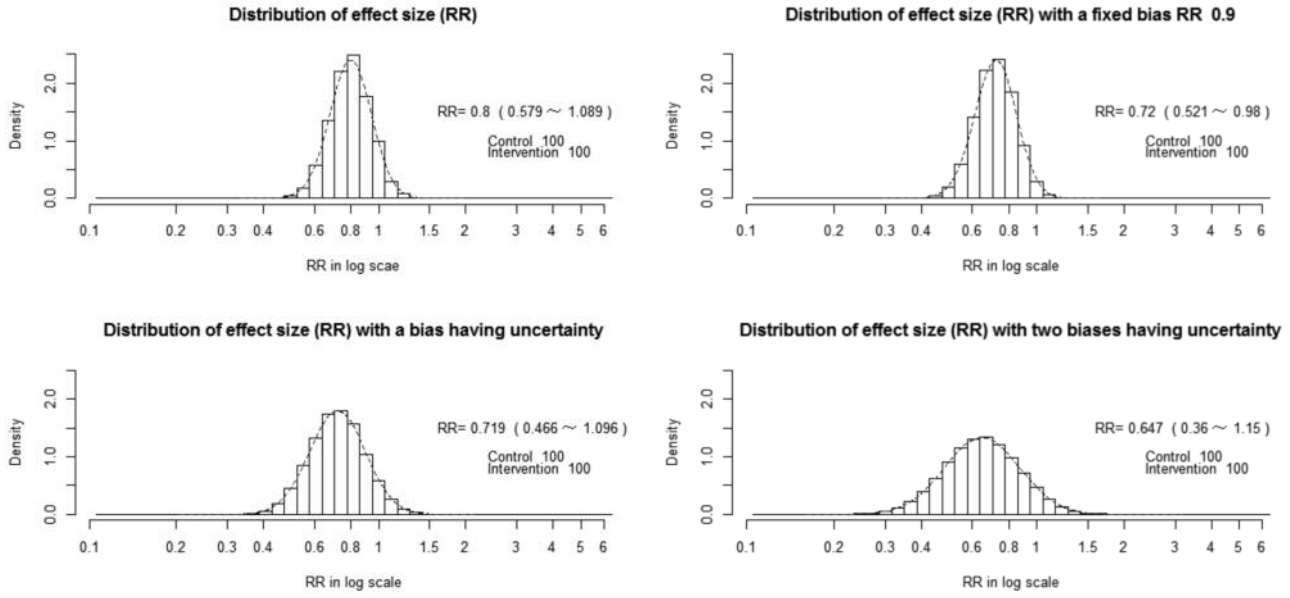


図9　真のリスク比が0.8でバイアスが作用した場合の結果

左上はバイアスがない場合でランダムエラーのみによるリスク比の分布である。ひとつの値で固定したバイアスが作用した場合を右上に示すが、リスク比が0.72すなわち0.8×0.9=0.72と過大評価の方向に変動するが、ばらつきには影響がない。平均でリスク比0.9相当のバイアスだがバイアスの作用自体に不確実性があり、対数で正規分布に従う場合は左下に示すように、平均値が変動するだけでなく、ばらつきも増加し、95％信頼区間の幅が広くなる。さらに、2つの不確実性を伴うバイアスが同じ方向に作用した場合、右下に示すように、さらに過大評価になるだけでなく、信頼区間の幅もさらに広がる。なおバイアスの方向性が逆で同じ大きさの場合には、両者が作用した結果リスク比は変動せず信頼区間が広がり、不確実性が大きくなる。

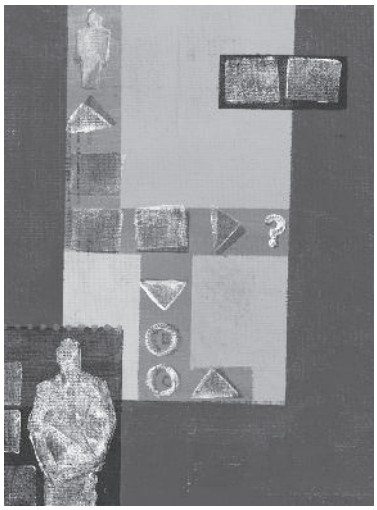
最後に

今回用いたスクリプトは http://zanet.biz/med/dl/imic/stat38tm.zipからダウンロードできるようにしてある。Rのスクリプトを書くのは大変と思われるかもしれないが、すでに書かれたスクリプトを利用するだけでも様々なことが可能なので、試してみていただきたい。

二分変数を含めた名義変数の場合には、各カテゴリーの起きる確率で、また効果指標のような連続変数の場合はそれぞれの値の範囲に入る確率で不確実性を評価することができる。エビデンス評価においても統計学的な不確実性の概念を十分理解しておく必要がある。

文献

1) Sox HC, Higgins MC, Owens DK: Medical decision making. 2013, Wiley-Blackwell, West Sussex, UK.
2) 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



RushとCaldwellの盗用をめぐる確執

あいみっく＊連　載
論文発表の倫理 ㉝

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

『ORI研究倫理入門』によれば、「盗用は、他人のアイディア、プロセス、結果、言葉などを、適切な了承を得ずに流用すること」[1]である。研究者であれば、自分のアイディアや実験データなどが、盗用されたのではないかと思うことがある。同じ研究室で起きれば、人間関係が損なわれるだけでなく、自らの存在をかけての提起になる。

医学領域における盗用事例を、歴史的な状況下で検討するために、PubMedを用いて関連文献を探してみた。ケンタッキー大学の微生物·免疫学教室のCharles T. Ambroseの“Plagiarism of Ideas. Benjamin Rush and Charles Caldwell--A Student-Mentor Dispute”という論文が、The Pharos of Alpha Omega Alpha-Honor Medical Society誌（2014年）に発表されていた[2]。Rushは独立宣言署名者（サイナー）として、また米国精神医学の父と称される人物である。医学都市フィラデルフィアを舞台にした著名医師の盗用事件は、師弟関係の歪みを示すものでもあった。Ambrose論文によって想起された自分自身の思い出も加えながら、現在にも通じる盗用事件を紹介したい。

2．Benjamin Rushのリトグラフ

1989年9月末、フィラデルフィアのCollege of Physicians of Philadelphia医学史図書館での3ヶ月の短期留学を終え、お世話になった館長やスタッフの方々に帰国の挨拶とお礼を述べたときであった。歴史コレクション部門の主任であったHorrocks博士から、Benjamin Rush（1745-1813）のリトグラフが贈られた（図1）。作品は、1800年にEdward Savage（1761-1817）により制作されたもので、大きさは、縦56センチ、横44センチであった。ワシントンにあるNational Portrait Galleryに所蔵されているのが分かった。ただし、作品をよく見ると、左上に注記があり、“Published and Copyright by Jsaiah Price,D.D.L. Philadelphia, 2 May 1898”と記載されていた。フィラデルフィアのPriceにより、Savageのオリジナルが発表された約一世紀の後にあたる1898年5月2日に、権利を得て再出版されたリトグラフであることが判明した。

Rushは、独立宣言への署名者でもあり、フィラデルフィア医学界における最高の人物とみなされている。彼の墓は、ベンジャミン·フランクリンが埋葬されているChrist Church墓地（フィラデルフィア市内セカンドストリート）に、妻と子供たちの墓に囲まれて存在していた。墓の後方には、彼の埋葬時に植えられた樫の木が、枝を伸ばしていた（図2）。

3．ヒロイックなRushの治療法

Rushは、放置することしかできないような精神病者にたいし、医師として積極的な介入を果敢に行い、アメリカ精神医学の父と呼ばれている。また、1790年代

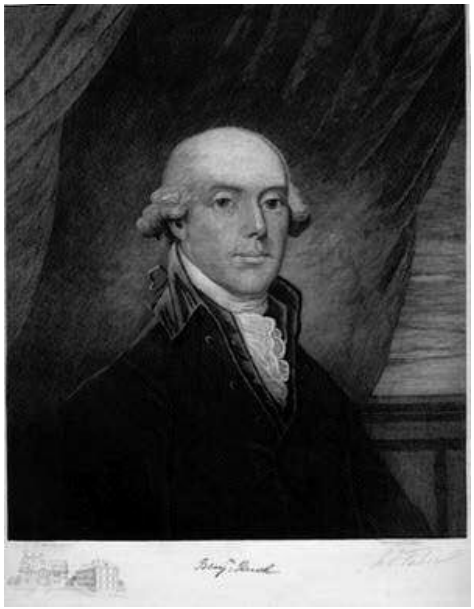


図1　Benjamin Rush(1745-1813)のリトグラフ（1800年）
Edward Savage(1761-1817)制作の「Signer of the Declaration, Father of American Psychiatry」。贈られたリトグラフは、1898年にフィラデルフィアのJsaiah Priceにより複製された。

図2　独立宣言署名者であるBenjamin Rush（1745-1813）の墓
写真左下に棺が置かれ国旗が正面にある。Christ Church Burial Ground, Philadelphia（2006年9月9日撮影）

を中心に、フィラデルフィアで猛威を振るった黄熱病(Yellow Fever)に対して、「外科用小刀ランセットによる瀉血（bloodletting）を多用して立ち向かった。瀉血以外の治療法も、吐瀉を促進させるための水銀の投与や、下剤となるメキシコ原産のつる性植物ヤラッパ（jalap）の根など、患者にとって負担の多い対処がなされた」（Ambrose, p.18）。現在の視点から見れば、瀉血で大量の静脈血を体内から除去すれば、血圧の低下や意識の混濁など、死期や衰弱を早めるだけともいえる。

1793年夏の黄熱病の大流行では5000名が死亡した。18世紀の末、フィラデルフィアの人口は5万人であり、死者はその10パーセントに昇った。合衆国の首都機能を維持することも困難になったなかで、医師たちは懸命に黄熱病に向き合った。瀉血は、疾病と戦う人々を鼓舞するヒロイックな治療法として、当初は受容されていたのであろう。この黄熱病との戦いの中心にRushはおり、彼は多くの教え子を投入した。その一人に、Charles Caldwell（1772-1853）がいたのである。

4．黄熱病をめぐる先取権争いと盗用

1793年の大流行の時、黄熱病は、人を介して伝播しなかったため、感染症ではないと考えられた。フィラデルフィアのデラウエア·リバーのピア近くに放置され腐敗したコーヒーが原因と疑われ、住民は市中の清掃に努めた。深い絶望感のなかで、Rushは瀉血を中心とした荒々しい治療法で黄熱病と向き合ったのである。実際には、蚊により伝播される感染症であり、夏期が終われば流行も下火になった。

1797年の第二回目の大流行にあたり、Rushが勧めた瀉血、水銀療法、強烈な下剤の使用などは推奨されず、自然治癒力に任されるべきであると考える人々が多くを占めた。Rushのヒロイック医学に基礎づけられた過激な療法は、医師や一般の人々からは支持されなかった。彼の医学上の名声は、地に落ちてしまったかのようである。また、当時、ロンドンの改革派ジャーナリストであるWilliam Cobbett（1763-1835）が、1797年にフィラデルフィアに滞在しており、Rushの治療法への批判を展開した[3)]。なお、Cobbettは、総合医学雑誌Lancetの創刊（1823年）にあたり、編集委員長のThomas Wakleyに助言をした著名なジャーナリストである。

Rushは、1789年からCollege of Philadelphia（後のペンシルベニア大学）の内科学主任教授というフィラデルフィア医学を主導する責任ある地位にあったが、病因論や有効な治療法をめぐり、指導性を発揮できずにいた。推測するに、混乱し孤立した状況下に置かれていたのではないだろうか。第一回の大流行で、黄熱病が、人から人に伝染しないという重要な特徴をCaldwellら若手の医師たちから先に提言され、治療法については、自己の主張を広めることができなかった。Caldwellらが提唱した水療法の有効性についての議論では、教え子である彼らの寄与に配慮を示さなかったため、アイディアの盗用として非難された。

5．師弟関係の崩壊

Caldwellは、1772年にノース・キャロライナ州で生まれ、1792年にペンシルベニア大学医学校に入学し、著名人であるRushの医学生となった。翌年の1793年、第一回の黄熱病大流行に遭遇し、Rushの命により治療活動に参加した。多くの患者を熱心に診たCaldwellは、黄熱病が人を介して伝染しないことを確信するようになり、この重要な事実について、教えを受けているRushに報告し、オーソライズされるよう努めた。

医学部にもどりCaldwellは、Rushが講義のなかで、「雨で濡らしたり、水に浸したりすることで、黄熱病による発熱を抑えられる」（Ambrose, p.19）と説明しているのに気づいた。これは、Caldwellが書状でRushに伝えた治療法であり、瀉血のように患者へ負担を強いるものではない。本来であれば、Rushは講義の中でCaldwell の名前をあげて、言及すべきものである。1794年から1795年の冬に、Caldwell は「黄熱病治療への水療法の適用」という演題で、フィラデルフィアで口頭発表し、プライオリティを明らかにした。その上で、ペンシルベニア大学の医学部教授であるRushにより、水療法が有効な治療法として認められることを願っていただけに、Caldwellの失望は大きかった。結果的に二人の関係に不和をもたらし、後に盗用の責任追及がCaldwell の側からなされた（Ambrose, p.20）。Rushからすれば、指導している学生からもたらされた知識や情報は、Rushの教えを基礎に展開されたものと考えていたのかもしれない。

6．学位審査をめぐる争い

Ambroseによれば、1796年、Caldwellはペンシルベニア大学医学校へ、学位審査論文を提出した。主に学位審査を担当するのは、Rushと解剖学教授のCaspar Wistar（1761-1818）であった。Rushによる口頭試問では、Caldwellが予想したように、Rushの感情に火をつけ激論をもたらした。Rushは試問に先立ち、Caldwellの論文を含めた数編を、John Redman Coxe（化学教授）に依頼し意見を求めている。Coxeへの手紙のなかで、Caldwellの学位論文は、Rushの著作や講義から盗み取ったものであることに気づくであろうとし、公開の学位論文審査の場で、盗用の過ちを自覚させたいと述べていた。Rushは、Caldwellの学位論文申請書類にサインすることを拒絶した。数年後、二人の共通する友人の仲介で、Rushは最終的に学位論文にサインをした。

先取権をめぐり、師弟関係を無視したCaldwellの礼儀を逸した姿勢にたいして、Rushは彼の権力を背景に攻勢を強めた。Rushの死の直前に、彼は個人的に教えた医学生135名の名簿を編集したが、そこにはCaldwellの名前は見つけられなかった。先取権をめぐる争いは、ささいな行き違いから生じており、盗用事件の様相を示すまで発展し、二人の人生の一部を占有した。Rushの著作や講義からの知識の受容は、師弟関係にあっては自然なことであり、盗用と考える人は少ないだろう。二人の人間関係が破綻し、着地点を見出せなかった結果である。Rushは、Caldwellの存在を、最後まで彼の人生の記録から抹消しようとしていた。Caldwellは批判対象として立ちふさがっていたRushの死後、ケンタッキー州レキシントンへ移り中西部での医学教育に寄与した。

7．Caldwellのシルエット

Kelly & Barrageの編纂による“Dictionary of the American Medical Biography”（1928）は、信頼できるアメリカ医学の人物事典としてみなされている[4]。Charles Caldwellの記述のなかに、師であるRushとの関係について、以下のように記されていた。「Caldwellは、著名なBenjamin Rush博士の学生であり友人であった。しかし、黄熱病の原因をめぐるCaldwellの傲慢なほどの自信と自己主張が、二人の友人関係に不和をもたらし、Rushと学長らに敵意を起こさせた」とある。Caldwellは、フィラデルフィアを離れ、1818年から1837年に、ケンタッキー州レキシントンのトランシルベニア大学の薬物学教授に招かれ、1837年にルイビル市から医学校の創設要請を受け、中西部における医学教育の拠点形成に寄与した。

Caldwellの肖像画は、米国国立医学図書館（NLM）のDigital Collectionsを検索すると、Ambroseが紹介したものを含め3点のポートレイトが所蔵されていた。この肖像画やリトグラフよりも手軽に記録ができる方法として、18世紀フランスでシルエット（影絵）が流行し、アメリカにも伝えられた。Caldwellのシルエットが､私の所持していたOliverの著作に掲載されていた[5]という偶然の発見もあった（図3）。このOliverの大型

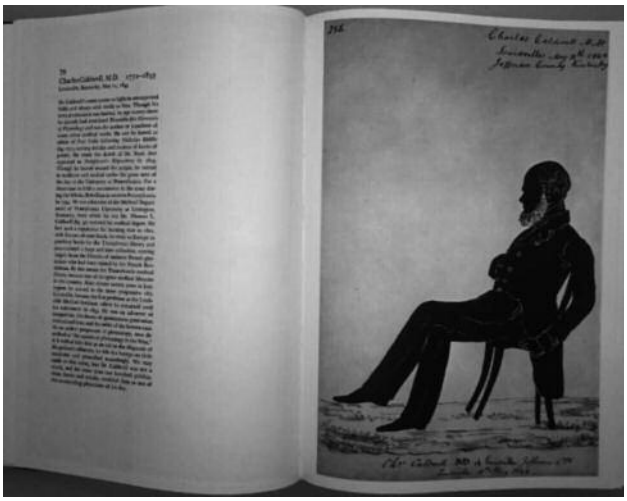


図3　Charles Caldwellのシルエット
（出典：Oliver A. Auguste Edouart’s Silouettes of Eminent Americans, 1839-1844）. Charlottesville: University Press of Virginia, 1977）

本は、シルエット関連で買い求めた資料の1冊であった。風貌は「背が高く堂々としており、雄弁な話し手であり、さらに、きわめて明快な書き手であった」とKelly & Barrageに記されていた。「Caldwellの性癖は、論争好きであり、彼の人生に害を与えた多くの対立を生み出す原因となった」とも指摘されていた。中西部における優れた医学校の設立に、彼の情熱的な気質は必要であった。なお、Caldwellの自伝によれば、「生涯にわたり200点以上のエッセイ、講演記事、パンフレット、図書を公刊していた」[6]。

文献・資料

1) Steneck NH（山崎茂明訳）. ORI研究倫理入門. 東京：丸善、2005.
2) Ambrose CT. Plagiarism of ideas. Benjamin Rush and Charles Caldwell--A Student-mentor dispute. Pharos Alpha Omega Alpha Honor Med Soc. 2014 Winter; 77(1):14-23.
3) Shryock RH（大城功訳）. 近代医学の発達. 東京：平凡社、1974. pp.118-9.
4) Kelly HA, Barrage WL. Dictionary of American Medical Biography. New York: Appleton, 1928.
5) Oliver A. Auguste Edouart`s Silouettes of Eminent Americans, 1839-1844. Charlottesville: University Press of Virginia, 1977.
6) Caldwell C. Autobiography of Charles Caldwell, M.D.（Reprinted 1855）. New York: Da Capo Press,1968.

この人この研究

Genshiro Sunagawa

このコーナーは、ライフサイエンスに関わる若手研究者の方に
リレー方式でご執筆いただいています。

砂川 玄志郎 先生　すながわ　げんしろう先生

Profile

経歴

2001年4月	大阪赤十字病院（小児科）勤務
2004年4月	国立成育医療センター（手術集中治療部）勤務
2006年4月	スカイ整形外科クリニック（麻酔科）勤務
2006年4月	理化学研究所　発生・再生科学総合研究センター システムバイオロジー研究チーム　研究生
2013年7月	京都大学大学院医学研究科、医学博士、取得
2013年10月	理化学研究所　生命システム研究センター 合成生物学グループ　研究員
2015年4月	理化学研究所　多細胞システム形成研究センター 網膜再生医療研究開発プロジェクト　研究員

冷たいことにはわけがある

はじめに

私は哺乳類の能動的低代謝のメカニズムについて研究を行っています。リスやクマなどは冬眠といわれる省エネモードに入ることで数カ月にわたって寒さや飢えをしのぎます。この間、体温は37度をはるか下回りますが、春がくると何事もなかったかのように復温し、活動を再開します。私がなぜこのような低代謝現象に興味を持ったか、一介の小児科医であった私がなぜ冬眠の基礎研究に没頭することになったのか、綴ってみたいと思います。

小児科医から麻酔科医へ

大学に入る前から子どもに関係する仕事がしたいとは思っていたので、医学部を卒業したあとに小児科医の道を選んだのはとても自分にとって自然なことでした。私が医師として最初に研修を積んだのは、重症な患児が集まる大学病院ではなく、大阪赤十字病院といういわゆる市中病院でした。患児の多くは感冒のように特別な治療を要さない病気で、時々入院が必要な患児が潜んでいるというきわめて実際の小児医療に近い状態の病院でした。そんな中で研修を積んだ人間にとって、より重症な子ども診たいという思いが膨らむのは後から考えると自然で、私は次の研修先を国立成育医療センターの集中治療部に選んだのでした。成育医療センターは日本で一番大きな小児病院ですが、集中治療室では重症な患児の全身管理はもちろん救急医療を学ぶ機会にも恵まれました。一方で集中治療を行うためには麻酔の知識・技術が必須であることに気づかされた時期でもありました。そこで、私は成育医療センターでは自ら希望して麻酔に多くの時間を費やしました。

代謝を保つために

ここで、麻酔と代謝の関係を説明をしておきます。麻酔は生体が本来自律的に担っている生きるために不可欠な機能を本人ではなく麻酔科医が代わりに担う作業とも言えます。そのような機能には血圧を一定に保つこと、呼吸を定期的に続けること、体温を一定に保つこと、などが含まれますが、一言でまとめると、人間が生きていく上で必要な酸素を体の隅々に送り込むこと、と言ってもよいと思います。必要な代謝を保つ技術は麻酔を含めて大きく発達しています。外部から酸素を体の隅々に送り届ける最も人工的で強力な方法は人工心肺です。これは機械を用いて血液の酸素化を行い、機械を用いて血液を全身に送り込む技術です。手術の性質上、心臓の拍動を止めざるをえない場合に人工心肺は必要不可欠な装置です。

一方で酸素を送り届けるのではなく、末梢組織が必要な酸素を低下させる試みも臨床では行われています。代表的なものが筋弛緩剤を使って呼吸を止めたり（呼吸に用いる筋肉が収縮しなくなるために酸素消費量が低下する）、あるいは体温を冷やすこと（低体温療法；化学反応は温度が高いほど酸素を消費するため）ですが、いずれの方法も数％程度の酸素消費量の低下にしかつながらないため、人工心肺などと比べると麻酔や集中治療の世界で主力の治療とは言いがたいのが現状です。

マダガスカルのサル

さて、成育医療センターで麻酔を学んでいた頃に話を戻します。ある当直明けの朝でした。医者たちが集まる医局と言われる部屋があるのですが、そこの机の上にNatureという大変有名な学術雑誌が無造作においてありました。誰のものかわからなかったのですが、何気なくその雑誌を手に取りパラパラとページをめくったところ、自分の人生を大きく変える論文に出会ったのでした。その論文のタイトルは「熱帯で冬眠するサルが見つかる」*。マダガスカル島に住むフトオコビトキツネザルが冬眠することが明らかとなり、霊長類で初めて冬眠する種がみつかったという内容でした。その論文を読んだ瞬間に、私はサルに冬眠ができるのであれば、人間も冬眠させることができ、そうすれば代謝をサポートするのではなく、代謝を減らすことで全く新しい重症患者の管理法を編み出すことができると確信したのでした。数分後には大学院への入り方を調べ始めたことを覚えています。

* Dausmann, K.H., Glos, J., Ganzhorn, J.U., Heldmaier, G., 2004. Physiology: hibernation in a tropical primate. *Nature* 429, 825–826. doi:10.1038/429825a

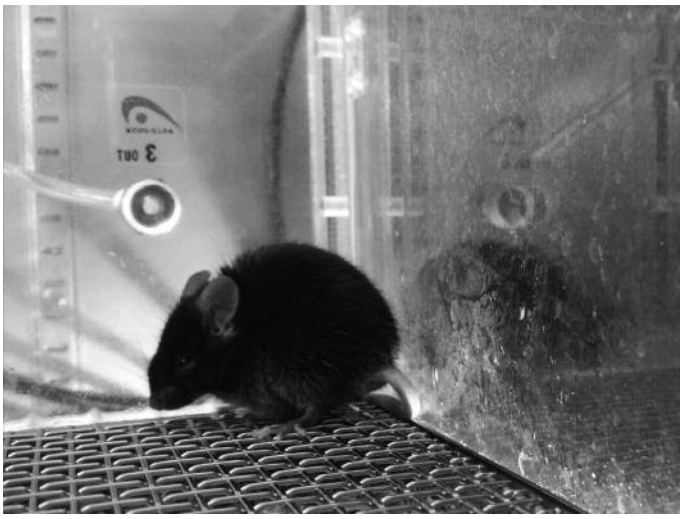
代謝が低いから低体温

さて、冬眠とはいったいどんな現象なのでしょうか。現時点でわかっていることは、哺乳類や鳥類という恒温動物と言われる生き物が、状況に応じて恒温性を放棄して、まるで変温動物のように振る舞う現象であるということです。多くの生き物は冬に冬眠に入りますが、冬眠よりも短い数時間程度の低代謝である休眠は季節に関係なく誘導されますし、動物によっては夏場に冬眠に入るものさえいます。能動的低代謝を動物が自律的に基礎代謝を下げた状態と定義すると、冬眠は月単位の能動的低代謝といえます。大切なのは体温が冷えるから代謝が落ちるではなく、代謝が落ちるから体温が下がることです。冷たいことにはわけがあるのです。現在でもすでに低体温療法という治療法が存在しますが、これは臨床現場で体温を奪うことで低体温を実現し、結果的に代謝を落とす手法です。つまり、代謝が落ちることで結果的に体温が低下する冬眠のような能動的低代謝とは根本的にメカニズムが異なります。

ハツカネズミの低代謝

さて、どのようにしたら人間に冬眠を起こすことができるのでしょうか。哺乳類の中には近い系統の動物に冬眠動物と非冬眠動物がいることから、冬眠に必要な代謝回路は哺乳類のDNAに保存されていると考えられます。低代謝に関係するDNAを見つけることができれば、それを糸口に低代謝回路の全容を調べていくことができるでしょうし、人間に何が欠けているのかわかれば、人間を冬眠に導くことも不可能ではないと思っています。

そこで、私は生物学研究で最も多く使用されているハツカネズミを用いることにしました。ハツカネズミは哺乳類の中では遺伝子操作が容易で、遺伝子を変化



休眠するハツカネズミ

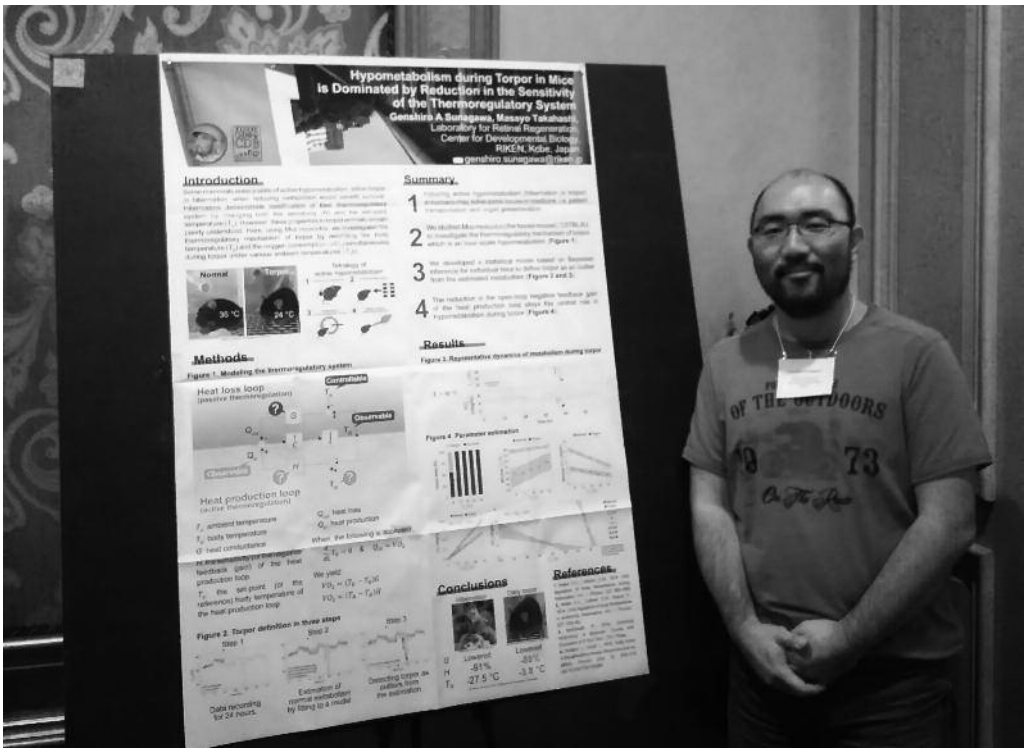
させる実験を個体レベルで行うのにうってつけの動物です。冬眠を行うハツカネズミは残念ながらみつかっていませんが、その代わりに1日のうち数時間を低代謝状態で過ごす休眠をハツカネズミは起こします。次の冬を待たなくても低代謝の実験ができるのです。もちろん、休眠現象は冬眠ほどの代謝低下は見られませんが、基礎代謝が半分以下に低下し、体温も20度台まで低下する立派な能動的低代謝です。

そこで、現在はこのマウスの休眠をモデルとして、その誘導メカニズムを明らかにすることで、ヒトへの冬眠・休眠の応用を考えて研究に取り組んでいます。2015年4月から神戸理化学研究所の網膜再生医療研究開発プロジェクトの研究員となり、マウス休眠の研究を開始しました。プロジェクトリーダーの高橋政代先生は再生医療の世界的トップランナーですが、私の提案した能動的低代謝による新たな臓器保管法の開発というテーマに興味を示してくださったようです。網膜再生医療からみたら完全に分野外の私に研究の場を提供して下さったことは一生忘れないと思います。

マウスの代謝状態を客観的に評価するための体温モニターシステム、酸素消費量モニタリングシステムをまず整備しました。さらにこれまでは論文によって異なっていた休眠の定義を、マウスの個体差を吸収する確率モデルをたてることで、より普遍化させました。これらのツールを用いて、現在、様々な条件でマウスの休眠を誘導し、そのメカニズムを遺伝子にまで落とそうとしています。

おわりに

今回はテーマの関係で一切触れなかったのですが、医者から研究者の第一歩であった博士課程は、哺乳類の睡眠制御をテーマに神戸理化学研究所システムバイオロジー研究チームで過ごしました。ボスは現在の東京大学医学部システムズ薬理学教授の上田泰己先生でしたが、彼や彼のチームから学んだことは自分の研究者としての基礎を形作っていて、研究に対して厳しいラボでしたが、今となってはとても良い経験ばかりさせていただいたと思っております。まだ研究者としては駆け出しの私ですが、今まで自分が受けてきた教育や指導を次の世代にきちんとトランスファーしつつ、ヒトの冬眠へ向けて研究に勤しみたいと思います。能動的低代謝や冬眠の臨床応用に興味のある方は、ぜひご連絡ください。



国際冬眠学会@ラスベガス（2016年8月）

オープンアクセスが露わにした課題

文部科学省 科学技術・学術政策研究所
科学技術予測センター
林　和弘

はじめに

オープンサイエンスの潮流が切り拓く新しい研究の世界を念頭にオープンアクセスを解説する本連載も第3回目に入った。第1回目には2010年頃までを中心とした研究論文のオープンアクセスの始まりを振り返った[1)]。続いて第2回目では、オープンアクセスが与えたインパクトについて、特に、ジャーナル事業と研究評価を中心とした変化について解説した[2)]。連載3回目の本稿では、オープンアクセスとそれが生まれた背景が露わにした諸課題について述べる。

ジャーナルブランドの存在と変わらぬトップジャーナルへの出版という行為

ICT（Information and Communications Technology）の発展が学術情報流通のパラダイムシフトを起こし、学術ジャーナルの電子化とオープン化を進め、オープンアクセスジャーナルが確固たる地位を築き始め、ビジネスモデルも整ってきた。では、研究論文のオープンアクセスが進めば研究者は皆幸せになり、研究者にとって理想的な世界が来るかというと、話はそう簡単ではない。例えば、研究者には研究室ごとに、良い成果が出た場合はこのジャーナル、その次ならこのジャーナル、といった、研究成果の内容や出来に応じたジャーナルブランドリストがあることが多く、そのリストに沿って論文を投稿する行動習慣が出来上がっているために、オープンアクセスだから投稿するということにはなりにくい。

筆者が行った調査[3)]において、研究者を8分野に分けて「最高の成果が得られた時に出すジャーナル」を世界中の研究者に聞いたデータを分析したことがある。その結果、約3,900人が挙げたのべ30,000を超えるジャーナルは、たかだか1,800あまりのジャーナルに収束した。面白いのは分野によっては、NatureやScienceなどの著名なジャーナルや、必ずしもインパクトファクターが高いジャーナルが上位に来るわけでもなく、欧米の最大手学会のジャーナルが選ばれることがあることである。（表1）そして、本稿の観点においてもっとも大事な点は、そのトップジャーナルはオープンア

表1　分野別トップブランドジャーナルリストの例[3)]

	宇宙、天文	回答数	生物	回答数	化学	回答数	地球、環境	回答数	
1	***SCIENCE***	44	***NATURE***	1162	**J AM CHEM SOC**	264	***SCIENCE***	149	1
2	**ASTROPHYS J**	43	***SCIENCE***	1124	**ANGEW CHEM INT EDIT**	230	***NATURE***	146	2
3	**ASTRON ASTROPHYS**	41	**P NATL ACAD SCI USA**	868	***SCIENCE***	221	**NAT GEOSCI**	125	3
4	***NATURE***	40	**CELL**	734	**NAT CHEM**	215	GEOPHYS RES LETT	87	4
5	ASTRON J	35	PLOS BIOL	497	***NATURE***	197	EARTH PLANET SC LETT	77	5
6	MON NOT R ASTRON SOC	35	NAT CELL BIOL	331	CHEM COMMUN	148	GEOLOGY	73	6
7	ICARUS	19	EMBO J	319	J ORG CHEM	116	J GEOPHYS RES	67	7
8	J GEOPHYS RES	13	J BIOL CHEM	315	CHEM-EUR J	109	P NATL ACAD SCI USA	61	8
9	GEOPHYS RES LETT	12	NAT MED	309	ORG LETT	107	J CLIMATE	33	9
#	NAT PHYS	10	NAT GENET	264	P NATL ACAD SCI USA	85	GEOCHIM COSMOCHIM A	31	10
	総回答数	375	総回答数	12075	総回答数	2901	総回答数	1588	
	回答者数	54	回答者数	1521	回答者数	380	回答者数	216	

	工学	回答数	材料科学	回答数	医学	回答数	物理	回答数	
1	***SCIENCE***	93	**NAT MATER**	142	**NEW ENGL J MED**	719	**PHYS REV LETT**	257	1
2	***NATURE***	87	**ADV MATER**	112	**LANCET**	638	***SCIENCE***	201	2
3	PHYS REV LETT	40	***NATURE***	110	JAMA-J AM MED ASSOC	445	**NAT PHYS**	201	3
4	P NATL ACAD SCI USA	40	***SCIENCE***	106	BRIT MED J	299	***NATURE***	192	4
5	error_2(複数候補があり特定できず	38	NANO LETT	83	PLOS MED	256	PHYS REV B	110	5
6	APPL PHYS LETT	36	NAT NANOTECHNOL	74	CIRCULATION	187	APPL PHYS LETT	94	6
7	NAT NANOTECHNOL	31	PHYS REV LETT	62	J CLIN ONCOL	167	P NATL ACAD SCI USA	71	7
8	NANO LETT	31	ADV FUNCT MATER	60	LANCET ONCOL	145	NAT MATER	70	8
9	NAT MATER	30	APPL PHYS LETT	55	ANN INTERN MED	143	NAT PHOTONICS	62	9
#	NAT PHYS	24	J AM CHEM SOC	50	BLOOD	121	NEW J PHYS	60	10
	総回答数	1188	総回答数	1521	PEDIATRICS	121	総回答数	2236	
	回答者数	169	回答者数	195	総回答数	7509	回答者数	301	
					回答者数	1065			

クセスではないものの方が多いことである。さらに言えば、そのトップジャーナルを要する学会や出版者はそのジャーナルの購読料収入を事業の拠り所としている。よって、これらのトップジャーナルの安定した購読料収入を一旦捨てる格好で掲載料ベースのオープンアクセス化に移行することは考えにくい。もう少し広くみても、世界の大手の学会の場合、ジャーナル出版事業の売上高はその学会の事業高の7割以上を占めることもざらではなく、その収益を教育等直接的には収益に結びつかない活動に充てている。この事業活動のエコシステムを無視することはできない。

オープンアクセスの理念自体は研究者、出版者を含め広く賛同されるものであるが、研究者にオープン化を是とした投稿行動に変えるためには、このジャーナルブランド、ジャーナルヒエラルキーに基づいた研究者の行動原理を踏まえ、それを凌駕する何かのインセンティブを研究者に与える必要がある。さらにこのような意識は研究室内で再教育され、若い研究者にもブランドが意識づけされていく点にも注意を要する。実際のところ、一度出来たブランドやヒエラルキーを変えることは容易ではないことは、ジャーナルの世界に限らず、様々な場面で見られる。

研究者の態度とオープンアクセス義務化の難しさ

そもそも何故、研究者はトップジャーナルに論文を掲載したがるのか。もちろん自分の研究成果をより良い媒体で世に知らしめ、知の構築や発展に貢献したいという研究者の矜持とも言える動機がある。その上で、より現実に目を向ければ、そうするすることでより多くの研究費が獲得でき、また、昇進するチャンスも増えるという現実的なインセンティブの存在にも気をつける必要がある。すなわち、よりオープンな場で成果を公表することで自分の研究成果がより認知されやすくなるだけでなく、より現実的な研究費が獲得しやすい、あるいは昇進しやすい仕組みができて初めて、研究者の意識は変わっていくものであろう。

この研究者の意識変革は大変難しいため、オープンアクセスの義務化は、結果的に研究助成団体を主としたトップダウンで行っている施策が鍵となる。すなわち、成果のオープン化が研究費を獲得する条件であれば、研究者はそれに従わざるをえない環境となる。学術情報流通の将来や研究者コミュニケーションの将来は、本来研究者コミュニティ自ら切り拓くべきものであることは論を俟たない。しかしながら、研究者の行動慣習を研究者自らが変えることの難しさを考えると、トップダウンによる施策も併用して進めざるを得ない。その際重要なことは、研究助成団体を含む政策立案側と研究者コミュニティの対話の繰り返しとなる。国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）でも2013年4月にJSTが助成した研究成果のオープンアクセス化について推奨（Recommendation）を行った[4]。その推奨では、Green（機関リポジトリを活用したオープンアクセス化）を推奨しつつGold OA（OAジャーナルへの投稿）も妨げないとしている。そして今現在は、日本の研究者コミュニティの反応を伺いながら義務化の是非やタイミングを伺っていると言える。少なくともオープンアクセス化自体が目的となってしまい、結果的に研究者の意欲が削がれる、あるいは、研究力が下がるようなことがあってはならない。

あやしいオープンアクセスジャーナル

一方、オープンアクセスジャーナル自身がもたらす負の側面も顕在化している。著者が支払う掲載料を利用した出版モデルは、別の表現で言えば「自費出版」という形で、すでに日本でも永らく存在しているモデルである。このモデルでは論文を沢山出せば出すほど事業高が高くなるモデルとなり、経済的に見れば、オープンアクセスジャーナルとオープンアクセス論文の粗製濫造を招きかねない。実際に、新しいジャーナルを立ち上げて、多くの研究者に呼びかけて論文を集め、査読をせずにすぐに公開して掲載料を稼ぐ、あるいは、有名ブランドジャーナルと似た紛らわしいオープンアクセスジャーナルを立ち上げて投稿を呼びかけて掲載料を稼ぐケースがあり、もっとも悪質なものは論文を集めるだけ集めて掲載料を貰った後に逃亡するというケースすらあると聞く。ただし、これは、その善し悪しは別として、昔から自費出版詐欺と呼ばれる形で日本でも存在していたものでもある。

このような悩ましい状況に対して、2つの取り組みを紹介する。一つは、Beall's Listと呼ばれているもので、米コロラド大学デンバー校図書館のJeffrey Beall氏が、自身のブログ“Scholarly Open Access”で、“Beall's List of Predatory Publishers”というリストを公開しており、掲載料の“搾取（predatory）”を目的としていると判断した出版社を紹介し、研究者らに対して警鐘を鳴らしているものである[5]。このような「あやしいオープンアクセスジャーナル」に研究者が安易に投稿しないように、あるいはこのようなジャーナルの編集者にならないような啓発活動が必要であり、図書館関係者を中心に関心が寄せられている。

もう一つは、サイエンス・ライターのJohn Bohannon氏がScience誌編集部と共同で行った社会実験とも呼べるものであり、偽の論文を作成して多くのオープンアクセス誌に実際に投稿してみるという賛否を呼ぶ事例である[6]。偽の研究機関を立ち上げ、科学的根拠の無い過ちを含んだ偽論文を作成し、架空の著者名で、304のオープンアクセス雑誌に投稿したところ、対象誌のうち半数を超える157誌が、偽の論文を受理してしまったのである。論文を受理した雑誌の出版者は、掲載料目当てのものが多くそれを炙りだした格好になったが、中にはElsevier、Sageなどの大手商業出版社の雑誌や日本の学会誌も含まれており、編集や査読の意義にも議論が及ぶだけでなく、編集者の辞任にまで発展したジャーナルもある。

いずれにせよ、オープンアクセスジャーナルの場合には、購読誌ジャーナルとは違った観点から、その質の担保高める仕組みや、経済的な搾取を防ぐ仕組みを常に考える必要がある。

研究公正とオープン化

さらに、研究成果のオープン化は研究公正の問題も顕在化させた。まず、ウェブ上の情報検出ツールの発達により類似性の発見が容易になり、テキストマッチングによる類似性の検証は標準的なプロセスとして、学術ジャーナル出版者に取り入れられている[7]。2009年の論考[8]で、類似の研究を簡便に調べられる現代では、研究者のモラリティと出版者の矜持が改めて問われる時代となったとし、

「これまで以上に先行研究を最大限尊重し、利用の際は適切に引用することや、場合によっては著者・出版者に許諾を得るなどの誠実な対応が求められる。意図的であろうかがなかろうが、既存研究との類似性への一層の配慮が必要である。一方、出版者など情報の質を保証する側も、不正を発見し適切に査読を行っていることを常に試されている。」

と述べた。その後2014年にSTAP細胞問題における論文の捏造問題が実際に起き、Nature誌がその論文を通してしまったことが各界に衝撃を与えた。先に紹介したJohn Bohannon氏がScience誌編集部と共同で行った社会実験も同じく、査読の意義を問い直した。

ただし、この状況はより前向きに捉えるべきである。テキストのマッチングに加えて、さらに画像のマッチングについても技術革新が進んでおり[9]、研究成果のオープン化がより進めば、類似研究を素早く見つけることができるだけでなく、不正な利用についてもより効率的に発見できる。このことは先のSTAP細胞事件で問題になったNature誌を含む論文のテキストや画像がオープン化され、多くの研究者による検証によって、他の文章、画像からの切り貼りが分かったことに象徴される。もはや、学術論文の査読自体もオープンな場を使い多人数で行えば良いという議論も行われており、このような新しいスタイルで研究の透明性を確保するためにも、研究成果は原則オープン化されていることが重要となる。そして、研究成果が原則オープン化される世界、社会を前提（Open by default）とした新しい研究活動のパラダイムがこれから開発されていくことになる可能性が高く、それに応じた政策づくりが世界レベルで始まっているのである。

おわりに

今回を含む3回の連載でお伝えしたいことは、オープンアクセスとそれが生まれた背景が、学術ジャーナルの在り方を変えながら、さらに、成果公開の在り方、研究者同士のコミュニケーションの在り方を含む、「研究」そのものの在り方を変えようとしていることであり、ただし、研究者、研究者コミュニティが変わるにはそれなりの手間と時間がかかり、オープンアクセス自体にも課題があることも確かである、ということである。しかしながら、徐々にではあるものの、確実に研究の世界は変わりつつあり、世界はすでにそのことを念頭に置いた政策づくりを始めている。次号では、オープンアクセスからオープンサイエンスに拡がる概念とその展望について紹介する予定である。

参考文献

1) 林　和弘. オープンサイエンス/イノベーション時代の到来：1）オープンアクセスの始まりを振り返る. あいみっく. 2016, 37-1, p. 26-28
2) 林　和弘. オープンサイエンス/イノベーション時代の到来：2）オープンアクセスが変えたジャーナル事業と研究評価. あいみっく. 2016, 37-2, p. 48-52.
3) 林　和弘, 白川展之. 自然科学・生命科学系研究者がトップジャーナルと認める学術雑誌に関する調査. 研究・技術計画学会第28回年次学術大会. 2013, p. 1059-1062.
http://hdl.handle.net/10119/11889
4) オープンアクセスに関する JST の方針 .
https://www.jst.go.jp/pr/intro/pdf/policy_openaccess.pdf
5) Beall's List of Predatory Publishers 2016 | Scholarly Open Access
https://scholarlyoa.com/2016/01/05/bealls-list-of-predatory-publishers-2016/
6) ピアレビューなんて怖くない、嘘の論文を学術専門誌に投稿するとどうなるのか？
http://science.newsln.jp/articles/20131006191890 00.html
7) 橋本 勝美. CrossCheckを用いた剽窃・盗用チェック日本疫学会誌Journal of Epidemiologyの事例. 情報管理. 2012, Vol. 55, No.2, p. 87-96.
http://doi.org/10.1241/johokanri.55.87
8) 林　和弘, 論文誌の電子ジャーナルをめぐる最近の動き ([科学技術動向]100号記念号). 科学技術動向. 2009, No. 100, p. 10-18.
http://hdl.handle.net/11035/2056
9) 林　和弘.画像の不正処理の検出ツール開発とオープンサイエンス時代のベンチャービジネスの可能性. STI Horizon. 2016, Vol. 2, No. 2, p. 35.
http://doi.org/10.15108/stih.00029

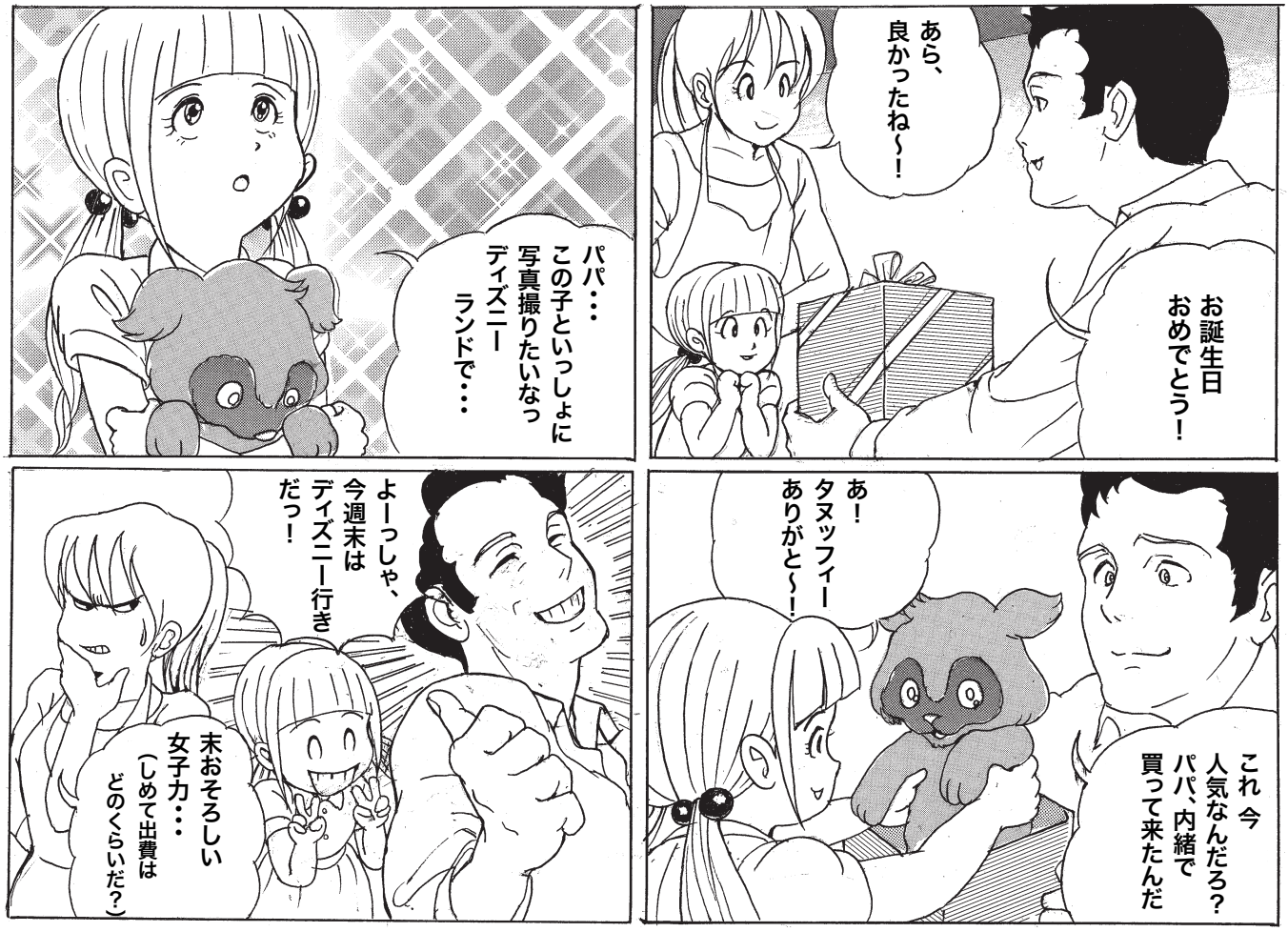
【オープンサイエンス/イノベーション時代の到来】
次号以降の予定

4）オープンアクセスからオープンサイエンスへ
・研究論文から研究データへ
・先見の明があった、第4期科学技術基本計画
・ツールから研究活動プラットフォームへ
・オープンイノベーション指向
・科学と社会の在り方

あいみっ子

プレゼント

作・絵 H.M.



編集後記

■今年の8月はオリンピック（リオデジャネイロ大会）と夏の甲子園が同じ日程で重なる特異な年で、異変を危惧する向きもいたりして、重苦しい月だと感じていたが、8月16日現在、恙無く経過しているようだ。尤も、今回のオリンピックも甲子園も特異的に面白く、生活上の不調を来たしたりして、個人的に異変が発生していると言えなくもない。天気の方は、3年ぶりの猛暑とかで、西日本各地では7月下旬から二十日連続の猛暑日を記録している地域もあって、立秋を過ぎてなお残暑どころか酷暑となっている。東京は、今のところ昨年ほどの暑さにはなっていないような気がする。昨年の夏は、前半は8日連続の猛暑日とかで極端に暑かったが、8月の下旬には秋風が吹き、8月の観測史上最低気温を記録したりと、前・後半で極端だった印象がある。今年はどうだろうか。酷暑の残暑だけは御免蒙むりたいが何の方途もない。ただ、水分補給を欠かさずに願を掛け続けるしかない。読者の皆さん、熱中症には気をつけて下さい。（編集長）

■この間、久しぶりに江の島に行きました。江の島は駐車場が少ないのに車で来る方が多いため、片瀬海岸から江の島へ渡る江の島大橋は、島へ渡る車線が年中渋滞しているのですが、普段空いているはずの江の島から片瀬海岸に戻る車線も渋滞。なにごとかと思って知人に聞くと、江の島にはポケモンGOのキャラクターがたくさん出現するらしく、連日連夜行きも帰りも渋滞とか。街なかより観光地の方がキャラクターが多いと聞いていたのですが、どうやらその話は本当だったようです。ポケモンGOや観光で江の島へ行かれる方は電車がおすすめですよ。（金太郎）

■本格的な夏到来です。毎日暑い日が続いていますが、いかがお過ごしでしょうか。夏といえば海、海といえば白い砂浜、そして波です。お盆の帰省のため、ビッグウェーブを求めて中央自動車道へ挑んでまいりました。向かう先は岐阜県なので海と白い砂浜はありませんでしたが、帰省ラッシュの大渋滞の波にのまれて、今年も片道9時間半の熱い夏を堪能しました。皆様も暑さに負けないように水分をしっかり摂って、本号ともども素敵な夏を楽しんでください。（まるちゃん）

■長女が10歳になりました。反抗期、思春期、諸々厄介な時期です。そして、とても健康です。次女もあわせて元気があり過ぎて、日焼け止めなんて全く効果なく、真っ黒の二人。健康被害も心配ですが、まず見た目を気にする年頃の長女（今は小学生向けのファッション雑誌もあるのです）、シミになったとか近い将来恨まれそうで、ますます面倒です。(ダメ母)

一般財団法人 国際医学情報センター　サービスのご案内

（一財）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。

一般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