あいみっく

37(4) 2016

CONTENTS

Editorial
「脳とこころの時代」を迎えて …… 樋口 輝彦 81（1）

シリーズ感染症 3
転換期にあるアジアの感染症対策 …… 葛西 健 82（2）

医学統計学シリーズ 第39回
不確実性を伴う治療効果の予測 …… 森實 敏夫 87（7）

連載 論文発表の倫理 ㉞
研究公正局の不正調査手順モデルから学ぶ …… 山崎 茂明 96（16）

「この人・この研究」
第32回 松田 英子先生 …… 100（20）

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 4
〜オープンアクセスからオープンサイエンスへ …… 林 和弘 103（23）

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

表紙写真（撮影：山口健治）

紙と木でできた色の少ない日本家屋には、紅葉がよく似合います。そして、この後、地面が紅に染まります。

あいみっく Vol.37-4

発行日　2016年11月30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

「脳とこころの時代」を迎えて

国立精神・神経医療研究センター名誉理事長
樋口 輝彦

21世紀は「脳とこころの時代」と言われる。がんをはじめとする身体疾患の克服がまだ完了したわけではなく、ウイルスとの闘いもまさにこれからであるので、「脳とこころ」の病気だけが残っているわけではない。ただ、おそらく人類が最後に挑む砦が「脳とこころ」であることは間違いないであろう。基礎医学としての脳科学はここ20年ほどの間に眼を見張るような進歩を遂げた。それにも関わらず、まだ脳の機能の解明は緒についたばかりである。宇宙と並んで脳が人類にとっての大きな謎であり、解明の対象とされていることはうなずける。

臨床医学の対象である脳の疾患、精神の疾患に関しては脳科学の進歩の恩恵を基礎に少しずつ研究が進みつつあるが、その速度は極めてゆるやかである。一方、わが国では認知症が予備軍を加えると700万人を超え、うつ病をはじめとする精神疾患は300万人を超えており、超高齢社会が進む中でこれらの疾患への治療的・予防的対応が迫られている。過日、伊勢・志摩で開催されたサミットにおいても科学・医学の領域では高齢社会における認知症克服が取り上げられたが、まさに人類共通の重要課題であることを物語っている。

他の科学技術分野同様、医学の分野での目覚ましい研究成果の蓄積は10年前には想像すらできなかった医療技術、治療技術の開発につながった。その代表的な例が分子遺伝学の発展である。遺伝子解析が多くの遺伝性疾患解明に貢献していることは言うまでもない。精神・神経疾患について言えば、遺伝性神経疾患については遺伝子解析が行われ、遺伝子改変モデル動物が作製され、治療法の開発へと進展している。

これに対して、多くの精神疾患あるいはパーキンソン病やアルツハイマー病などの変性疾患は遺伝子のみでは病気が規定されておらず、遺伝子はリスクのひとつである場合が多い。すなわち、遺伝子だけでは病気が発症しない。昔から遺伝と環境の問題は論じられてきたが、最近の考え方は「遺伝か環境か」ではなく「環境が遺伝子に影響する」すなわち遺伝と環境の相互作用が研究の対象になっている。21世紀の半ば頃には、この遺伝と環境の相互作用が解明され、まだ原因の明らかでない精神疾患や生活習慣病などの究明がなされることが期待される。

かつて、精神医学の先達であるわが師、臺弘先生が「精神医学の思想」という題の本の中で、精神疾患に対する差別に関連して次のような趣旨のことを書かれている。すなわち結核が結核菌によることが明らかになることで、それまであった結核患者、家族に対する偏見・差別が消えたように、精神障害に対する根深い偏見・差別も原因が明らかになることが、これを解消することにつながるというものである。

精神疾患に対する「偏見・差別」が結核と同様、「昔話」として語られる日が到来することを待ち望みたい。

シリーズ 感染症 ❸

転換期にあるアジアの感染症対策

葛西　健
Takeshi Kasai
WHO西太平洋地域事務局次長

はじめに

感染症対策は、いま変革を迫られている。世界規模で進むグローバル化や地域の急速な発展と都市化は、感染症対策に待ったなしの課題を突きつけると同時に、技術革新は新しいシステムの可能性を広げた。アジアも、例外ではない。感染症が国境を越えることは、古くから認識されていたが、経済発展に伴いアジアの各都市が世界とつながることで、“遠い国”で起きている感染症がアジアに飛び火するリスクは格段に高まっている。一方で、アジアは、過去の新型インフルエンザや重症急性呼吸器症候群（SARS）の流行に見るように、感染症の震源地としても知られている。そして、そのリスクも、 格差の拡大や急速な都市化などにより更に高まっている。本稿は、本シリーズの企画目的である感染症の世界を理解するための一つの切り口として、感染症対策に変革を迫る背景とこれに対応するために本年10月に更新されたアジアの新しい感染症対策について紹介したい（図1）。

繋がる世界と国境を越える感染症

国境を越えて拡大する感染症という命題は新しいものではない。すでに14世紀にはペストに対する水際対策としての検疫概念が提唱されており、また1830年から1857年にかけてヨーロッパで大流行となったコレラの教訓をもとに1892年には、国際衛生条約（International Sanitary Convention ）が採択されている[1)]。しかし、グローバル化が世界的な規模で進行する中で、そのリスクは次元の異なる規模とスピードの課題になり、感染症がもたらす社会的な混乱や経済への影響も大きくなっている。1990年と2010年の比較では、世界の航空旅客数は約2倍に増加した。なかでも中国では約14倍に増加しており[2)]、2014年にアフリカで発生したエボラウイルス病の流行では、中国の空港が流行国からの出入国者数で10位にランクされた[3)]。また、渡航者数を使ったモデリングでも成田空港や羽田空港は一定のリスクがあることが報告されている[4)]。可能性は低いものの、いつ、アジアに入ってきても不思議ではなかったのである。実際、今年3月、アフリカか

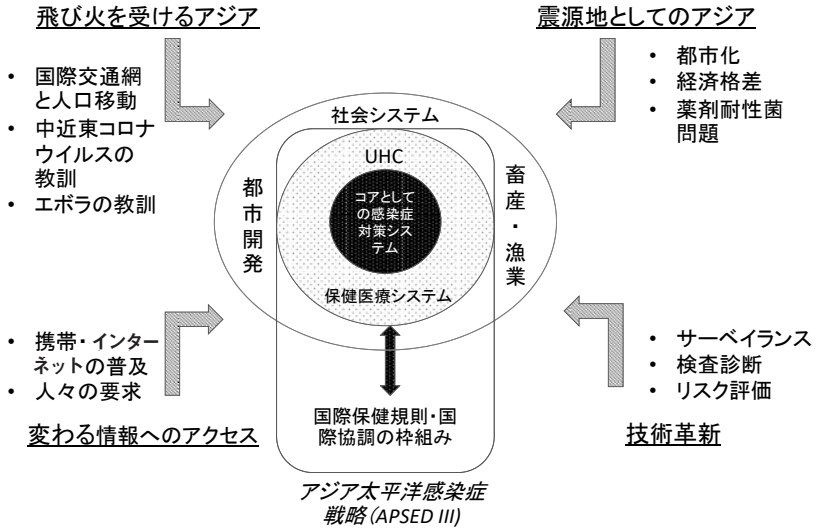


図1　感染症対策に変革を迫る背景と新しい感染症対策

ら帰国した中国人労働者から11名の黄熱病の陽性者が出た。幸いにして中国政府の対応も早かったことから、帰国例からさらに感染が拡大することはなかった。フィリピンでも、人口の約1割に当たる約1千万人が海外で暮らしており、定期的に帰国する。また、インドネシアやマレーシアからは、毎年大巡礼と小巡礼を合わせて100万人以上がサウジアラビアに渡航する。そして、2014年には、中東で出稼ぎ中のフィリピン人看護師と巡礼から帰国したマレーシア人の中近東コロナウイルス感染が報告された。

アフリカの辺境で起きていることが、アジアに飛び火する。これは、明日、日本を含めアジアのどこかの国の医療機関に“遠い世界”から来た感染患者が受診してもおかしくないという現実である。 2015年に韓国で発生した中近東コロナウイルスの流行は、世界的な医療水準にある国でも準備が不十分な場合には、流行が拡大し社会的そして経済的な混乱を来すという教科書的な事例となった。中近東コロナウイルスは、2012年に初めて確認されて以降、散発的に患者が発生するなか、定期的に病院を舞台にした感染拡大が報告されてきた（図2）。残念ながら、韓国では患者の虚偽の申告や医療機関からの報告の遅れなどを含むいくつかの要素が重なって初動の遅れを招いた。そして、医療機関と公衆衛生部門との連携不足、院内感染対策の不備などにより合計で186名の患者と38名の死者が出た[5)]。また有効なリスクコミュニケーションも打てないまま、社会的／経済的な混乱を招いた。その後、韓国は、ちょうど中国がSARS以降、対策システムを大改訂したのと同じように、今回の教訓を基に感染症対策システムの大幅改善を行った。韓国で起きたことは日本で起きてもおかしくない。韓国の経験をもとに日本でも普段からの備えを怠らないようにしておくことが重要である。

エボラの教訓

2014年のエボラウイルス病の流行は、これまで報告のない西アフリカの辺境地域で発生し、政府に捕捉されることなく静かに拡大した。エボラウイルスによる感染症と診断がついた時には既に都市部に拡大し、世界保健機関（WHO）を含む国際社会の通常の支援では到底対応できない規模の流行に拡大していた。結果的に残念ながら、28000人を超える感染者と10000人を超える死者を出してしまった。3ヶ月間にわたる拡大は、もともと少ない医療従事者の命を奪い、脆弱な保健医療システムを瀕死の状態に追い込んだ。それは、エボラウイルスによる感染以上のインパクトをもたらしたとされる。10年以上にわたる内戦状態が生み出した外部者への不信感と死者を弔う際の地域の特別な慣習、そして想像以上の人の往来といった感染を拡大させる要素も重なって、流行は都市部に、さらには世界に拡大する状態に至った。その後、本事案に関して複数の調査報告が行われたが、共通に指摘されたのは、保健医療システムの脆弱性、国際保健規則（2005）の不徹底、WHOを含む国際社会の対応の不備である。保健医療システムの脆弱性については、今回の流行で特に注視された。これまでの、サーベイランスや疫学調査など狭義の感染症対策だけでは不十分で、それらを中心に据えながら臨床部門と公衆衛生部門が連携し、地域社会を巻き込みながら対応するレジリエント[1]な保健医療システムの必要性が浮き彫りにされた。国際保健規

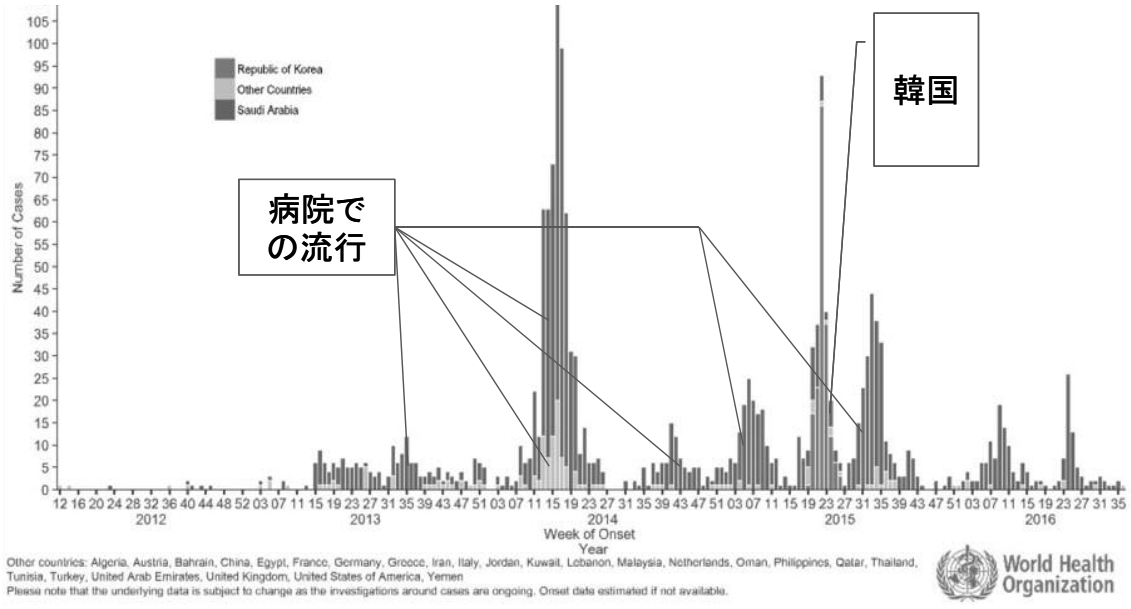


図2　中近東コロナウイルスの発生状況
WHOに2016年9月23日までに報告があったもの（n=1806）

[1] 内閣府の報告書では、レジリエントとは「被害を最小限に留めるとともに被害からいち早く立ち直り元の生活に戻る」との説明がなされている。感染症対策では、対応の教訓をもとに対策をさらに強化することも含んでいる。

則は、国際衛生条約を前身に何度か改訂が行われてきたが、SARSの経験をもとに2005年に大幅改訂が行われ、「原因を問わず、国際的な脅威となりうる全ての事象」が発生した場合に遅滞なく通報する義務とそれを可能にする対応システムの整備が各国に義務付けられた。しかし、流行の中心となった3カ国の現実は規則の履行とはかなりの隔たりがあった。感染拡大のリスクが、ますます高まっている今、改めて国際保健規則遵守のためのメカニズムの強化と大規模流行が発生した場合に対応できるように国際協調の枠組を事前に構築する必要がある。

感染症の震源地としてのアジア

アジアは、1957年と1968年に発生した新型インフルエンザパンデミック、そして2003年のSARSの世界的拡大の震源地となった。実際、世界保健機関西太平洋地域事務局でアジアを対象に実施しているサーベイランスでは2日から3日に一度国際的な脅威となりうる感染症が捕捉されている（表1）。過去、インフルエンザパンデミックがアジアで発生した理由については、諸説あるが動物と人の生活圏の近接性が理由の一つであるとされる。人の感染症の75%以上は動物由来であるとされており、アジアで定期的に流行し人への感染例が散発的に報告されている鳥インフルエンザは大いなる懸念材料である。保健部門と動物部門の協力が不可欠である。また、アジアでは薬剤耐性菌も一般に考えられているより深刻である。アジアでは、規制などの制度整備が経済発展に追いつかないことによる不適切な薬剤処方の増加、医療廃棄物の不適切な処理、そして人口増に伴う食料増産への圧力による畜産や漁業部門での使用量の増加など、薬剤耐性菌を生み出す要因が多数存在している[6]。保健部門と畜産／漁業部門の協力を中心とした政府全体の取り組みが不可欠である。

表1　西太平洋地域事務局イベントベースサーベイランス

報告数	2008–2009†	2009–2010	2010–2011	2011–2012	2012–2013	2013–2014	2014–2015
	n = 206	n = 218	n = 357	n = 294	n = 222	n = 246	N = 197
感染症*	142	174	206	114	71	67	67
動物のインフルエンザ**	35	26	136	86	100	107	33
自然災害その他***	16	9	7	92	50	71	96
ケミカル	13	9	8	2	1	1	1

†7月から6月までのサイクル.
*動物のインフルエンザを除く.
** FAO 報告により修正.
** その他は、薬剤関係、食品由来、原因が特定できないものを含む

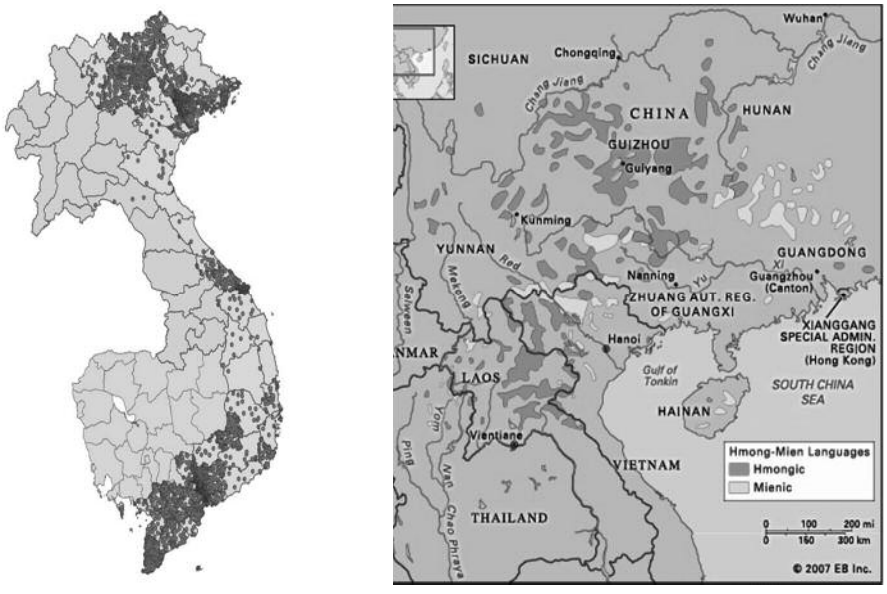


図3　ベトナムでの麻疹の流行と少数民族居住地域
2014年のベトナムの麻疹は（左の点が患者発生をプロットしたもの）、少数民族の住む地域（右の図の濃い色の部分）で最初に発生し、その後ハノイやホーチミンに拡大した

抗菌薬は、外科手術やガンの化学療法など先進的な治療にも必要である。今対応を図らないと、世界は近い将来、なんでもない感染症で命を落としたり、抗生剤がないゆえに先進的な治療が困難な「抗菌薬のなかった時代」に戻る可能性がある。アジアで初の薬剤耐性菌問題に関する大臣会合を開催するなど日本のリーダーシップが高く評価されている。世界的にも喫緊の課題であり9月にニューヨークで開催された国連総会のハイレベル会合でも特別の決議が出されるなど対策の機運が高まっている。

アジアの感染拡大に寄与する因子

急速な経済発展により、アジアにおいて無計画なあるいは計画の速度を上回る都市部への人口集中が起きており、現在人口の54%が都市部に居住する。速度は少し落ちているものの増加は続いており、その結果、衛生環境の悪化など感染症を拡大させるリスクが高まっている[7]。急速な経済発展により、国内地域格差も生じている。経済発展するアジアの国々では、都市部の病院への投資に予算が取られ、その結果地域医療への予算配分が減り、少数民族の住む僻地などで医療保健サービスへのアクセスが未だ十分でない地域が少なくない。このことは、感染症対策においてリスクとなる。実際に、2014年に麻疹がベトナムで大流行した際には、少数民族の住む集落を中心に感染が広がり、それがやがてハノイそしてホーチミンに拡大する経過をたどった（図3）。これらの問題には、保健医療部門を超えた対策が必要である。世界各国は、2015年の国連総会で採択された持続可能な開発計画 Sustainable Development Goals（SDGs）の実践に取り組み始めている。この機会を捉え、都市計画、僻地対策や格差対策といった計画に感染症対策を位置づけてもらえるように働きかけることが必要である。

変わる情報へのアクセス

携帯電話、インターネットそしてソーシャルメディアの普及は、人々の情報へのアクセスを変えた。特にアジアとアフリカで急速に普及が進んでおり、ベトナムでは2000年から15年間で230倍の伸び率を示し、中国ではすでに6億4千万人がインターネットへアクセスする[8]。今日、噂は病原体の感染拡大よりも速く拡散する。一方で、感染症の流行は、特にその早期において不確かなことが多く、このため適切なリスクアセスメントに基づくリスクコミュニケーションが感染症対策の重要なツールとして認識されるようになった。リスクコミュケーションは、政府に信頼があってこそ効果のある方法である。これは、2003年のSARSで世界中が学んだ教訓である。それにも拘らず、政府は情報開示を遅らせることで「信頼の貯金」をあっという間に使いはたしてしまう。韓国政府は、MERSの感染が起きた際、「地域への混乱を避ける」ためとの理由で医療機関名の開示をしない方針をとった。実際はツイッターやフェースブックなどで閉鎖された病院の情報は出回っていた。漸く10日後に開示に踏み切ったが、この情報開示の遅れにより、政府への信頼が損なわれたとされる。結果として、保健省は、その後可能な限り正確にかつ遅滞なく状況を伝える努力をしたにも拘らず、保護者や学校関係者の不安を招き必要のない学校閉鎖が多くの地域で実施されてしまった。リスクアセスメントを対策の中心に据え、その結果に基づく対策の決定とリスクコミュケーションは、今後危機管理の最重要ツールの一つになると考える。

アジアのアプローチ：
アジア太平洋感染症対策戦略

2003年にSARSの震源地となったアジア各国は、その経験に基づき国際保健規則の改訂に積極的に関与すると同時に、規則が定める基本的な対応システムの構築を目的としたアジア太平洋感染症対策戦略（Asia Pacific Strategy for Emerging Diseases: APSED）を策定し10年に渡って実践してきた。最初の5年間は、非常に限定された基礎的な対応システムを、次の5年間は基本的なシステムの構築と段階的な方法を取り、それをモニタリングするシステムも構築した。その結果、各国の基礎的な対応能力は優位に高まった。しかし、これまで述べてきたような新たな課題に対応するためには、戦略の改訂が必要となった。このため、2014年から2年に渡って、国、専門家及び関係機関と会合を重ね、次の5年間の戦略としてAPSED（III）を作成し本年10月に開催された大臣を含む各国代表で構成される地域委員会にて承認を得た[9]。

APSED（III）は、国際保健規則に則った国際的な情報網の構築にアジアから積極的に参画するとともに、エボラの経験を踏まえ狭義の感染症対策システムをコアに据えながらも、それを保健システムの中に位置づけることで、レジリアントな保健医療システム構築を目標とする。これを、すべての人が必要な時に経済的困窮に陥ることなく必要なサービスを受けることができる状態を目標とするユニバーサルヘルスカバレッジ（UHC）の枠組みとリンクする形で実践することにより、少数民族等が住む僻地への対応を図る[10]。また、持続可能な開発計画（SDG）の実践とも連携することで、動物セクターとの更なる協力関係の構築や都市計画など地域開発の中に感染症対策を位置づける機会とする。一方で、核となる感染症システムにおいても、技術革新を念頭に新しいツールを積極的に採用した。サーベイランスは、これまでの定点サーベイランスを中心にとした教科書的なシステムではなく、インターネット上の情報監視などの新しいサーベイランスを活用し、複数の情報をリスクアセスメントの手法を使って複合的に分析するシステムを提案するとともに、リスクコ

ミュニケーションを感染症対策の重要なツールに位置づけた。また、現在は高価な新しい診断機器が近い将来普及することを念頭に国内と国際を繋ぐより緊密な診断機関ネットワークを提案している。さらに、対応システムの評価は、年1回の各国報告と演習、実際の感染症対応の評価に加えて定期的に外部評価を行うことが定められた。

まとめ

筆者は、1997年に発生した香港の高病原性鳥インフルエンザの流行以来、約20年にわたってアジアの感染症対策に関与してきた。その間、 WHOの同僚やちいさな子供など感染者が亡くなる悲しい現場にも多く遭遇してきた。と同時に、国の担当者や専門家と一緒に対応システムを構築する作業に関与する幸運に恵まれた。アジア各国のレベルは、20年前とは比較できないレベルに向上した。一方で、アジアの感染症のリスクは感染症対策を取り巻く環境の変化により逆に高まっている。これまで築いてきたシステムを土台にさらに発展させることが重要である。新しく策定された戦略が引き続き各国のシステム構築の有効な手引きとなることを願っている。

文献

1) WHO. Global Health Histories. http://www.who.int/global_health_histories/background/en/#
2) IATA.Global Air Passenger Markets: Riding Out Periods of Turbulence. http://www3.weforum.org/docs/TT15/WEF_TTCR_Chapter1.4_2015.pdf
3) Bogoch Isac, et al. Assessment of the potential for international dissemination of Ebola virus via commercial air travel during the 2014 west African outbreak. The Lancet, Volume 385, Pages 29-35, 3 January 2015
4) Brockmann Dirk, Helbing Dirk. The Hidden Geometry of Complex, Network Driven Contagion Phenomena. Science, Volume 342, Issue 6164, Pages 1337-1342, 13 December 2013
5) Korea Centers for Disease Control and Prevention. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Outbreak 2015. Onsong Public Health Res Perspect 2015 Volume 6(4), Page 269-278
6) CDDEP. The state the World's Antibiotics 2015.
7) WHO Centre for Health Development: Our cities, our health, our future: acting on social determinants for health equity in urban settings. Report to the WHO Commission on Social Determinants of Health from the Knowledge Network on Urban Settings 2008
8) Internet World Stats. http://www.internetworldstats.com/stats.htm
9) WHO. WPR/RC67.R6. http://www.wpro.who.int/about/regional_committee/67/resolutions/wpr_rc67
10) WHO. Universal health coverage: moving towards better health. http://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/13371/9789290617563_en

葛西 健
Takeshi Kasai

Profile

略歴

岩手県高次救急センター、厚生労働省結核感染症課、宮崎県福祉保健部次長、世界保健機関西太平洋地域事務局感染症対策課長、健康危機管理部長、ベトナム事務所代表を経て 2014 年 7 月より現職。2003 年の SARSの経験をもとに各国の感染症対策システムの強化を目的としたアジア太平洋感染症対策戦略を策定し、10 年に渡ってアジア太平洋地域で実践。また、高病原性鳥インフルエンザ、SARS、新型インフルエンザ、コレラ、デング、中近東コロナウイルスなど数々の病原体による流行に対応。慶応義塾大学医学部卒、ロンドン大学衛生熱帯医学院にて公衆衛生学修士及び熱帯医学専門医を取得後、岩手医科大学において医学博士を取得。

不確実性を伴う治療効果の予測

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

介入の治療効果の指標としてリスク比Risk ratio, RR、ハザード比Hazard ratioなどの効果指標が用いられる。これらの効果指標から率差Rate difference, RDあるいは絶対リスク減少Absolute risk reduction, ARR、またこれらの逆数の絶対値である治療必要人数Number needed to treat, NNTなどの絶対効果を表す指標が算出され、効果の評価に用いられる。

これらの効果指標の値にはサンプルサイズによって決まるランダムエラーあるいはサンプリングエラーによる信頼区間が計算され、不確実性の指標として用いられる。実際に研究で得られる効果指標の値は、バイアスと非直接性の影響も受けており、第36回で述べたTurner RMら[1)]の提唱するモデルおよび調整法を用いることができるが、その複雑さもあって、バイアスリスクと非直接性が大きい場合には効果推定値を調整することなく、エビデンスとしての確実性を低く評価するという方法で対処されることが一般的である[1]。Turner RMらのモデルではバイアスおよび非直接性の不確実性もモデル化されており、これらをリスクとして評価することに対応している。

個別研究あるいはシステマティックレビュー/メタアナリシスによって効果が示された同じ介入を未来の患者さんに適用した際にどの程度の効果が得られるのかについては、不確実性が伴う。それを推定する方法としてモンテカルロシミュレーションは有力な方法である。

また、メタアナリシスとくにランダム効果モデルを用いるメタアナリシスの結果から未来の効果を予測する際には、研究間のばらつきをモデルに取り込む必要があり、マルコフ連鎖モンテカルロシミュレーションMarkov chain Monte Carlo simulation, MCMCを用いる方法が強力な方法である。

そこで、RとOpenBUGSを用いて、さまざまなシミュレーションを行ってみたい。

リスク比からイベント数を予測する：ベースラインリスクが一定の場合

その介入の効果がリスク比rr、95％信頼区間上限値rrupで表される場合、リスク比の自然対数の分布は平均値lnrr=log(rr)、標準誤差=(log(rrup) − lnrr)/1.96の正規分布に近似する。そこで、この正規分布からRの関数rnorm(サンプル数,平均値,標準偏差)を用いてランダムサンプリングし、そのExponentialを求めリスク比に変換し、ベースラインリスクに掛け算することによって、その介入を受けた場合のイベント率が得られる。このイベント率をたとえば、N=100人の患者さんに適用した場合のイベント数は二項分布に従うので、関数rbinom(サンプル数,試行回数,成功確率)を用いてイベント数をサンプリングすることができる。これをsnum=10000回繰り返して、得られた10000個のサンプリングした値の分布、平均値、中央値、95％信頼区間を求めることができる。

ベースラインリスクは集団で対照の介入（プラセボまたは標準治療など）を行ったときのイベント率である。まず、ベースラインリスクを一つの値に固定してシミュレーションを行ってみよう。Rのスクリプトは以下のようになる：

###スクリプト1[2]
###Simulating event number per N patients with a RR###
rr=0.5　#リスク比の値を設定。

[1] バイアスと非直接性の効果推定値への影響には、その大きさmagnitudeと方向directionsと不確実性uncertaintyの3つの要素がある。大きさだけを評価してエビデンスの確実性を低く評価する場合には、方向を無視することによって、エラーを起こす可能性がある。またバイアスリスクとして過大評価と過小評価の両方の可能性があり、バイアスの大きさも大きいと想定される場合には、効果推定値の不確実性は非常に大きくなる。
[2] 本稿のR用スクリプト、BUGSコードはテキストファイルとして用意し、ZIP圧縮ファイルを以下のURLからダウンロードできるようにした：http://zanet.biz/med/dl/imic/imic39script.zip

```
lnrr=log(rr)　　#リスク比を対数変換（自然対数）。
rrup=0.65　　#リスク比の95％信頼区間上限値を設定。
seln=(log(rrup)-lnrr)/1.96　　#対数スケール上のリスク比の標準誤差を計算。
(rrlw=exp(lnrr-1.96*seln))　　#95％信頼区間下限値。
br=0.2　　#ベースラインリスクを設定（固定値）。
N=100　　#100人の群ごとにイベント数を計算する。
snum=10000　#シミュレーションのサンプリング数を設定。
evr=rep(NA,snum)　　#イベント率を格納する配列変数。
evn=rep(NA,snum)　#イベント数を格納する配列変数。
for(i in 1:snum)　#{ }をsnum回繰り返し実行。
{
rrs=rnorm(1,lnrr,seln)　#対数スケール上で正規分布からひとつランダムサンプリング。
evr[i]=br*exp(rrs)　　#サンプリングされたリスク比に対応するイベント率を計算し格納。
evn[i]=rbinom(1,N,evr[i])#そのイベント率をN人に適用した場合のイベント数（二項分布）。
}
dev.new()　　#新しいプロットウインドウ作成。
par(mfrow=c(2,1))　#プロットエリアを上下に2分割
hist(evr,main="Event rate with the intervention")
#イベント率のヒストグラム。
mean(evr)　　#イベント率の平均値。
median(evr)　　#イベント率の中央値。
quantile(evr, c(0.025,0.975))　　#イベント率の95％信頼区間。
```

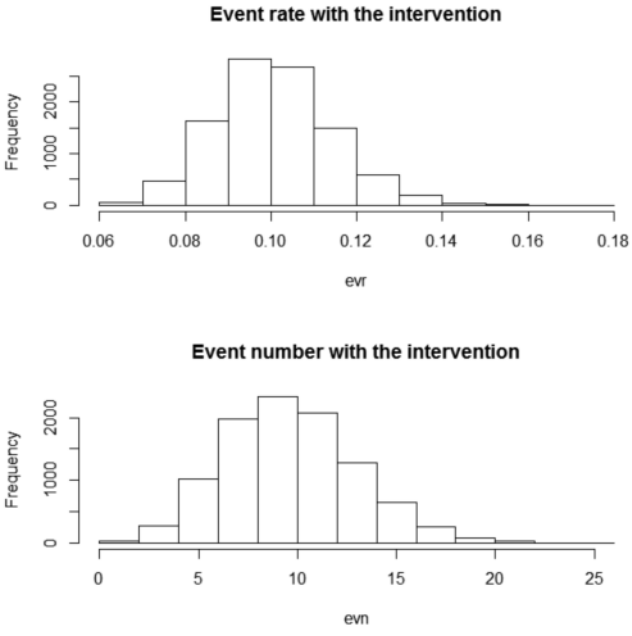


図1
一定のベースラインリスクでリスク比が不確実性を伴う場合のイベント率・数の予測

```
hist(evn,main="Event number with the intervention")
#イベント数のヒストグラム。
mean(evn)　　#イベント数の平均値。
median(evn)　　#イベント数の中央値。
quantile(evn, c(0.025,0.975))　　#イベント数の95％信頼区間。
```

その結果イベント率および100人あたりのイベント数は図1に示すような分布になった。

さらに、イベント率および100人当たりのイベント数の平均値、中央値、95％信頼区間については以下のような結果が得られた。

```
> mean(evr)#イベント率の平均値。
[1] 0.1008079
> median(evr)#イベント率の中央値。
[1] 0.100054
> quantile(evr, c(0.025,0.975))#イベント率の95%信頼区間。
      2.5%      97.5%
0.07632425 0.13000810
> mean(evn)#イベント数の平均値。
[1] 10.1381
> median(evn)#イベント数の中央値。
[1] 10
> quantile(evn, c(0.025,0.975))#イベント数の95%信頼区間。
 2.5% 97.5%
    4    17
```

ベースラインリスクを0.2に固定しているため、リスク比の分布がそのまま反映された結果となっている。たとえば、95％信頼区間上限値が0.65なので、シミュレーションで得られたイベント率の95％信頼区間上限値は0.2×0.65=0.13と同じ値である。下限値についても0.2×0.3846=0.7692と若干の誤差を生じているが、近似値が得られている。

```
> (rrlw=exp(lnrr-1.96*seln))#95％信頼区間下限値。
[1] 0.3846154
```

また、リスク比が0.5であることから、ほぼ左右対称の分布になっており、平均値と中央値がほとんど同じ値になっている。リスク比は対数変換しなければ非対称性の分布をするので、リスク比の値によっては、平均値と中央値が一致しなくなる。

100人ずつの群での効果を10000回シミュレートした結果であり、1回ごとではイベントが10人で起きる可能性が最も高く、より少ないあるいはより多い人数でイベントが起きる可能性は低くなり、特に20人以上でイベントが起き、その100人ではベースラインリスクと同じあるいはそれを上回る人数でイベントが起きる可能性は、この例の場合、極めて低いことがわかる。10人でイベントが起きるということは、ベースラインで、すなわち対照の介入を受けた100人中20人でイベントが起きるのが、介入によって10人減少したということを表す。

100人ずつで10000回のシミュレーション全体では、sum(evn)を求めると、101381人となり、10×10000とほぼ同じ値になる。すなわち、多数の患者に適用すると、全体としては、ベースラインリスク0.2とリスク比0.5から計算される値の結果に収れんすることがわか

る。リスク比の分布で、95％信頼限界の値に基づくイベントが生起することがあったとしても、繰り返していくと、全体としては分布全体に渡って、積分したあるいは分布で重みづけした合計に相当する人数でイベントが起きることになる。

リスク比からイベント数を予測する：ベースラインリスクが固定された値ではなく一定の分布に従う場合

上記の例は、ベースラインリスクが0.2に固定された場合であった。実際に個々の患者さんにおいてベースラインリスクを一つの値として知りうることは難しい。また群に適用する場合には、ベースラインリスクが個々に異なる患者さん集団となり、そのデータを一人の患者さんに適用する場合は、一つの値ではなく一定の分布に従う値のどれかということになる。ベースラインリスクが不確実性を伴って一定の分布を想定できる場合、あるいは一定の分布に従う集団に対する効果を推定する場合に、イベント数を予測するとどうなるかを見てみよう。

ベースラインリスクは率 rate（あるいは割合 proportion）であるが、分布が正規分布に近似すると想定することも可能であり、一般的にpを率としNを症例数とした場合、N×p≧10 および N×（1−p）≧10 の条件が満たされる場合適用可能とされている。この場合、ベースラインリスクが0.2で95％信頼区間上限値が0.35であれば、(0.35-0.2)/1.96を標準誤差とした正規分布からサンプリングする方法を用いることができる。この場合、$\sqrt{p(1-p)/N}$ が標準誤差（分布の標準偏差）になる。

また、率は0〜1の範囲の値に限定されるが、ベータ分布を適用することもできる。ベータ分布は2つのパラメータαとβによってその形が決定される。たとえば、率pの分散vがわかれば、 $\alpha=((1-p)/v-1/p)p^2$ および $\beta=\alpha(1/p-1)$ で算出することもできる。たとえば、上記の例であれば、標準誤差の値の平方値をvとして用いて、αとβを計算することができる。

a人でイベントが生起し、b人でイベントが生起しなかった場合、イベント率=a/(a + b)は対応するベータ分布の期待値に相当する。また、最頻値は(a − 1)/((a − 1) + (b − 1))、分散はab/((a + b + 1)(a +b)^2)となる。したがって、対照群の100人で20人にイベントが生起したというデータが得られている場合、期待値=0.2とみなす場合にはα=20、β=80のベータ分布となる。最頻値=0.2とする場合には、α=20 + 1 =21、β=80 + 1=81のベータ分布を用いることもできる。

ベースラインリスクの値について、メタアナリシスの結果など、あるいは個人に対する推定値として率の値と信頼区間の値が得られている場合、それらの値からベータ分布のαとβの値を算出する方法もある。Rのパッケージとして rriskDistributions[2] があり、これを用いると、率の値と上限値、下限値を与えることで、ベータ分布の2つのパラメータを算出することができる。下記のスクリプトを実行してみよう。この例ではベースラインリスクを0.2に設定し、95％信頼区間上限値を0.3下限値を0.1に設定した。なお、ベータ分布は左右非対称の場合もありうるので、上限値を035下限値を0.15のように設定することもできる。

```
###スクリプト2
###rriskDistributions####
library(rriskDistributions)
br=0.2;brup=0.3;brlw=0.1        #ベータ分布の率と上限値、下限値の設定
#ベータ分布のパラメータの計算
prior.dist=get.beta.par(p=c(0.025,0.5,0.975),q=c(brlw,br,brup),plot=TRUE,show.output=TRUE)
a=prior.dist[["shape1"]]
b=prior.dist[["shape2"]]
a;b
```

このスクリプトを実行した結果、aは 13.5、bは53.3となった。期待値はa/(a+b)=0.20となる。

```
> a=prior.dist[["shape1"]]
> b=prior.dist[["shape2"]]
> a;b
[1] 13.54948
[1] 53.29175
> a/(a+b)
[1] 0.2027114
```

すなわち、症例数a+bの内でイベントが起きた症例数aの場合ベースラインリスクはaとbで規定されるベータ分布に従うと言える。実際にこのベータ分布をプロットしてみよう。下記のスクリプトを実行する

```
curve(dbeta(x,a,b),from=0,to=1, ylab="Density",xlab="Baseline risk")
```

得られたプロットは図2のようになった。この例では0.2を中心にほぼ左右対称となった。このような場合には、上記のような、率が正規分布に近似するとみなす方法でもほとんど結果には差が出ないであろう。

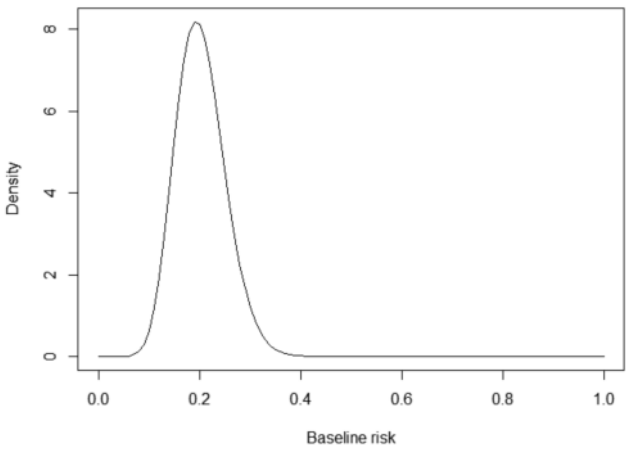


図2　ベータ分布の例
α=13.5、β=53.3の場合

それでは、ベースラインリスクがベータ分布に従う場合で、リスク比は上記の例と同じ分布の場合のモンテカルロシミュレーションを行ってみよう。イベント率、100人あたりのイベント数、率差、100人あたりのイベント数の差、治療必要人数Number needed to treat, NNTも計算する。下記のスクリプトを実行する：

```
###スクリプト3
###ベースラインリスクをβ分布からサンプリング。
library(rriskDistributions)#rriskDistributionsパッケージの読み込み。
rr=0.5　　#リスク比の値を設定。
lnrr=log(rr)　　#リスク比を対数変換（自然対数）。
rrup=0.65　　#リスク比の95％信頼区間上限値を設定。
seln=(log(rrup)-lnrr)/1.96　　#対数スケール上のリスク比の標準誤差を計算。
br=0.2　　#ベースラインリスクを設定（最頻値）。
brup=0.3　　#ベースラインリスクの95％信頼区間上限値。
brlw=0.1　　#ベースラインリスクの95％信頼区間下限値。
#ベータ分布のパラメータの計算。
prior.dist=get.beta.par(p=c(0.025,0.5,0.975),q=c(brlw,br,brup),plot=TRUE,show.output=TRUE)
a=prior.dist[["shape1"]]
b=prior.dist[["shape2"]]
N=100  #100人の群ごとにイベント数を計算する。
snum=10000　#シミュレーションのサンプリング数を設定。
evr=rep(NA,snum)　　#イベント率を格納する配列変数。
evn=rep(NA,snum)　　#イベント数を格納する配列変数。
brs=rep(NA,snum)　　#ベースラインリスクの値を格納する配列変数。
rd=rep(NA,snum)　　#率差の値を格納する配列変数。
ard=rep(NA,snum)　　#イベント数の差の値を格納する配列変数。
nnt=rep(NA,snum)　　#NNTの値を格納する配列変数。
for(i in 1:snum) #繰り返し実行。
{
rrs=rnorm(1,lnrr,seln)　#対数スケール上で正規分布からランダムサンプリング。
brs[i]=rbeta(1,a,b)　　#ベータ分布からランダムサンプリング。
evr[i]=brs[i]*exp(rrs)　　#サンプリングされたリスク比とベースラインリスクに対応するイベント率を計算し格納。
evn[i]=rbinom(1,N,evr[i])#そのイベント率をN人に適用した場合のイベント数（二項分布）。
rd[i]=evr[i]-brs[i]　　#率差（負はリスクの減少）
ard[i]=evn[i]-N*brs[i]　#イベント数の差（負はリスクの減少）
nnt[i]=round(1/abs(rd[i]),2)　　#NNT（小数点以下2桁で四捨五入）
}
dev.new()　　#新しいプロットウインドウ作成。
par(mfrow=c(3,2))　　#プロットエリアを3行×2桁に6分割
hist(evr,main="Event rate with the intervention", xlab="Event rate",prob=TRUE)　#イベント率のヒストグラムをプロット。
mean(evr)　　#イベント率の平均値。
median(evr)　　#イベント率の中央値。
quantile(evr, c(0.025,0.975))　#イベント率の95％信頼区間。
hist(evn,main="Event number per 100 patients", xlab="Event number",prob=TRUE)　　#イベント数のヒストグラム。
mean(evn)　　#イベント数の平均値。
median(evn)　　#イベント数の中央値。
quantile(evn, c(0.025,0.975))　#イベント数の95％信頼区間。
hist(rd,main="Rate difference",xlab="Rate difference", prob=TRUE)　#率差のヒストグラム。
mean(rd)　　#率差の平均値。
median(rd)　　#率差の中央値。
quantile(rd, c(0.025,0.975))　#率差の95％信頼区間。
hist(ard,main="Event number difference per 100 patients",xlab="Event number difference", prob=TRUE)　#イベント数の差のヒストグラム。
mean(ard)　　#イベント数の差の平均値。
median(ard)　#イベント数の差の中央値。
quantile(ard, c(0.025,0.975))　#イベント数の差の95％信頼区間。
hist(nnt,main="Number Needed to Treat, NNT", xlab="NNT",prob=TRUE)　#NNTのヒストグラム。
mean(nnt)　　#NNTの平均値。
median(nnt)　　#NNTの中央値。
quantile(nnt, c(0.025,0.975))　#NNTの95％信頼区間。
```

このスクリプトではさまざまな効果指標の計算を行っているが、それぞれランダムサンプリングで得たベースラインリスクとリスク比の値を得るたびに計算を行っている。実行した結果は、以下のようになった。

それぞれの指標をヒストグラムとしてプロットすると図3のようになった。

ベースラインリスクが固定された一つの値ではなく、一定の分布に従う不確実性をもった値の場合には、イベント率、イベント数は当然のことながら、より不確

```
> mean(evr)#イベント率の平均値。
[1] 0.1019091
> median(evr)#イベント率の中央値。
[1] 0.09924689
> quantile(evr, c(0.025,0.975))#イベント率の95%信頼区間。
      2.5%      97.5%
0.05462303 0.16474120
>
> hist(evn,main="Event number per 100 patients",xlab="Event number",prob=TRUE)#イベント数のヒストグラム。
> mean(evn)#イベント数の平均値。
[1] 10.2234
> median(evn)#イベント数の中央値。
[1] 10
> quantile(evn, c(0.025,0.975))#イベント数の95%信頼区間。
 2.5% 97.5%
    3    19
>
> hist(rd,main="Rate difference",xlab="Rate difference",prob=TRUE)#率差のヒストグラム。
> mean(rd)#率差の平均値。
[1] -0.09984413
> median(rd)#率差の中央値。
[1] -0.09759238
> quantile(rd, c(0.025,0.975))#率差の95%信頼区間。
       2.5%       97.5%
-0.16100800 -0.05272461
>
> hist(ard,main="Event number difference per 100 patients",xlab="Event number difference",prob=TRUE)
#イベント数の差のヒストグラム。
> mean(ard)#イベント数の差の平均値。
[1] -9.95192
> median(ard)#イベント数の差の中央値。
[1] -9.829229
> quantile(ard, c(0.025,0.975))#イベント数の差の95%信頼区間。
      2.5%      97.5%
-18.225942  -2.251282
>
>
> hist(nnt,main="Number Needed to Treat, NNT",xlab="NNT",prob=TRUE)#NNTのヒストグラム。
> mean(nnt)#NNTの平均値。
[1] 10.87886
> median(nnt)#NNTの中央値。
[1] 10.25
> quantile(nnt, c(0.025,0.975))#NNTの95%信頼区間。
    2.5%    97.5%
 6.21000 18.97025
```

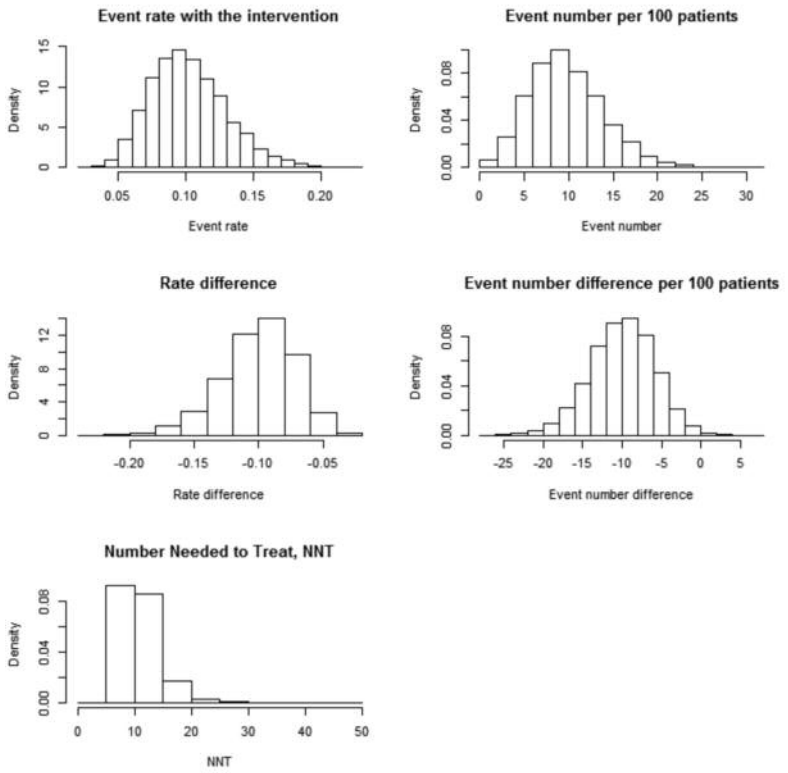


図3　ベースラインリスクとリスク比に不確実性を伴う場合のイベント率・数の予測

実性が高まり、95％信頼区間の幅が広くなることがわかる。しかし、sum(evn)を計算してみると、102234となり、100人ずつの群に対して10000回適用した場合には、全体としてはベースラインリスクの値を固定した場合とほとんど同じになっている。

OpenBUGSによるシミュレーション

OpenBUGS（以下BUGS）はマルコフ連鎖モンテカルロシミュレーションを実行するためのプログラムであるが、マルコフ連鎖なしのモンテカルロシミュレーションだけを実行することもできる。上記のベースラインリスクがベータ分布に従う場合のシミュレーションと同じことをBUGSで実行してみよう。OpenBUGSの操作およびR用のパッケージBRugsとRの連携操作などについては、本連載ですでに紹介しているので（第22回～第26回）、それらまたは拙著[3]を参照していただきたい。

ベータ分布のαとβは上記のrriskfDistributionsで算出した値を設定した。BUGS用のコードは以下のごとくである。

```
###BUGSコード1
###Event rate, number, RD, ARD, NNT with BUGS###
model{
evn~dbin(evr,N)          #イベント数を二項分布からサンプリングする：evrイベント率、N患者数。
evr<-brs*exp(rrs)        #ベースラインリスクにイベント率を掛け算しイベント率を計算。
rrs~dnorm(rrln,prec)  #対数変換したリスク比の正規分布からサンプリングする：prec分散の逆数
rd<-evr-brs              #率差を計算。
ard<-evn-N*brs           #イベント数の差を計算。
nnt<-1/abs(rd)           #NNTを計算
rrln<-log(rr)            #リスク比の対数を計算。
seln<-(log(rrup)-rrln)/1.96
#リスク比の95％信頼区間上限値を用い標準誤差を計算。
prec<-1/(seln*seln)      #分散の逆数（精度prec)を計算。
brs~dbeta(a,b)           #ベースラインリスクをベータ分布からサンプリングする。
}
#INITS
list(rrs=-0.69,brs=0.2,evn=10)  #初期値としてリスク比の対数その他の設定。
#DATA
list(rr=0.5,rrup=0.65,a=13.5,b=53.3,N=100)
#リスク比、95％信頼区間上限値、α、β、Nの設定。
```

単なるモンテカルロシミュレーションを実行するだけなので、Burn-inは省略し、Sample Monitor Toolでard, evn, evr, nnt, rdを設定（イベント数の差、イベント数、イベント率、NNT、率差に対する変数名）して、updatesは10000に設定して実行した結果は図4の通りである。

上記のRでのシミュレーションの結果とほぼ同じ結果が得られた。Rのスクリプトと比べると、BUGSのコー

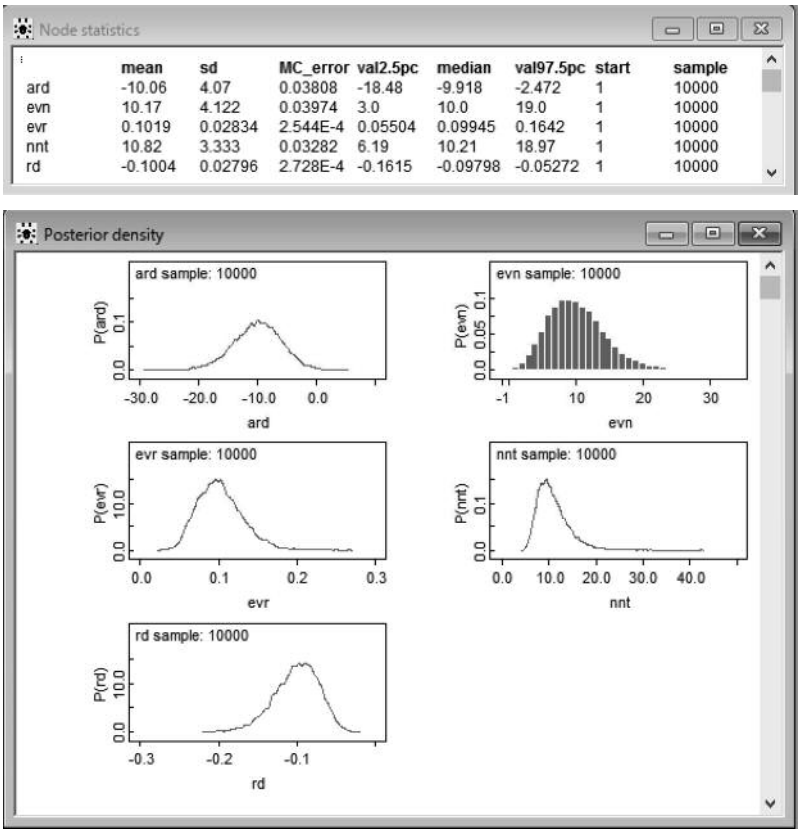


図4　ベースラインリスクとリスク比に不確実性を伴う場合のイベント率・数の予測のBUGSによる解析結果

ドの方が少ない記述で済み、プログラミングとして厳密さがゆるやかで、モデルをきちんと記述すればいいだけなので、Rでのモンテカルロシミュレーションより簡単である。Rのスクリプトの記述法と異なる点は、Rでは変数への値の代入は=でも<-でも同じ結果になるが、BUGSでは<-と記述しなければならない。ただし、データと初期値の設定の部分では=を用いる。また、正規分布からサンプリングの際、標準偏差ではなく、分散の逆数である精度precisionを用いる。分布の関数の表記も若干異なる。

BUGSでは、~は指定した分布から1つの値をサンプリングすることを意味し、<-はその値を代入することを意味する。model{ }の中のコードをupdatesで指定した回数実行するが、その際に~で記述した場合、その変数には毎回異なる値が格納され、それが指定した回数分配列変数に格納される。それらの値から平均値などを計算している。

ベイジアンランダム効果モデルメタアナリシスを実行した結果で介入の効果を予測する

ハザード比を効果指標としてメタアナリシスを実行しその統合値と信頼区間の値を用いて介入の生存に及ぼす効果を予測するためのモデルとBUGSのコードがAdes AEら[4]によって発表されている。このモデルでは高コレステロール血症の患者において、スタチン製剤などコレステロール降下薬がどの程度余命を延長するかを解析している。さまざまな臨床決断のためのモデルになると考えられるので、以下に紹介したい。

まず患者$_i$の死亡=1あるいは生存=0のいずれかの値が確率π_iのベルヌーイ試行に従い、π_iがハザード率λ_i、と経過時間T_iの指数関数[3]で表されるモデルを設定する[4]。これは生存分析で一般的なモデルである。次に、血清コレステロール値H_iとハザード率λ_iの自然対数の値の関係に回帰モデルを適合させ、患者$_i$のT_i時点での生存率π_iを血清コレステロール値H_iから算出するモデルを適合させる。なお、Ades AEらの論文では、32名の対象者で行われたコホート研究の結果を用いている。：

Case number: $i = 1,\ldots,32$
Y_i : 1=death, 0=survival
T_i : time of observation
H_i: cholesterol measurement

$$Y_i \sim \text{Bernoulli}(\pi_i)$$
$$\pi_i = 1 - \exp(-\lambda_i T_i)$$

$$\ln(-\ln(1-\pi_i)) = \ln(\lambda_i T_i)$$
$$\ln(\lambda_i) = \beta_0 + \beta_1 H_i$$

$$\text{Hazard: } \lambda_0 = \exp(\beta_0 + \beta_1 H_0)$$
$$\text{Life expectancy: } 1/\lambda_0 = 1/\exp(\beta_0 + \beta_1 H_0)$$

このモデルを適合させると、血清コレステロール値がH_0とわかった場合、最後の2行に示すように、余命はハザード率の逆数として算出することができる。

次に、コレステロール降下薬の効果を推定したい、上記コホート研究の対象者と同じ母集団に属すると考えられる患者$_j$の血清コレステロール値c_jを測定する。Ades AEの論文では30名で測定した例を用いている。血清コレステロール値の分布には、正規分布を適用できるとして以下の関係を想定する：

Case number: $j = 1,\ldots,30$
$$c_j \sim N(C, \sigma_c^2)$$

次に、コレステロール降下薬の生存をアウトカムとしたランダム化比較試験が14件あるとして、研究$_k$で示された標準治療を対照としたハザード比の自然対数Log hazard ratios (LHRs)をX_kとすると、ランダム効果メタアナリシスのモデルを以下のように定義することができる：

Study number: $k = 1,\ldots,14$
X_k : Observed log hazard ratio (LHR) for study k

$$\text{Log hazard ratios (LHRs): } X_k \sim N(d_k, V_k)$$
$$d_k \sim N(D, \sigma_d^2)$$

各研究のハザード比の自然対数X_kが平均値d_k、分散V_kの正規分布に従い、d_kが一つ上の階層の平均値D、分散σ_d^2の正規分布に従うという一般的なランダム効果メタアナリシスのモデルである。

血清コレステロール値がH_0でLHRがD_0の治療薬の場合の余命延長gain in life expectancyは次の式、すなわちそれぞれのハザード率の逆数の差で表される：

$$g(\beta_0, \beta_1, H_0, D_0) = 1/\exp(\beta_0 + \beta_1 H_0 + D_0) - 1/\exp(\beta_0 + \beta_1 H_0)$$

次に、LHRがその平均値であるDの場合で、血清コレステロール値が群の平均値であるCの場合の個人の期待される余命延長は次のように表すことができる。（NBはNet Benefitの意味である）：

$$NB_{C,D} = E_{\beta_0, \beta_1, C, D \mid DATA}[g(\beta_0, \beta_1, C, D)]$$

同様に血清コレステロール値が不明で対象集団に属していることがわかっている個人の場合の期待される余命延長は次のように表すことができる：

$$NB_{c_{new},D} = E_{\beta_0, \beta_1, C, \sigma_c^2, D \mid DATA}[E_{c_{new} \mid C, \sigma_c^2}[g(\beta_0, \beta_1, c_{new}, D)]]$$

最後に、対象集団の一人当たりの期待される余命延長は血清コレステロール値の分布に基づいた重みづけした平均値とし算出することができる。血清コレステ

---

[3] exp( )は自然対数の底を累乗することを表す。RおよびBUGSの関数表記も同じである。

[4] ベルヌーイ試行とはコイントスと同じで、一回のトスで結果は表か裏のいずれかというのと同じである。試行を何回か繰り返す場合の表が出る回数は二項分布に従うので、二項分布と関連している。

ロール値は正規分布に従うことを前提としている。なお、p(c)は集団としてのコレステロール値という意味を表している：

$$NB_{p(c),D} = E_{\beta_0, \beta_1, C, \sigma_c^2, D|DATA}[E_{c|C, \sigma_c^2}[w(c;C, \sigma_c^2)g(\beta_0, \beta_1, c, D)]]$$

$$w(c;C, \sigma_c^2) = \sqrt{2\exp(-(c-C)^2/(2\sigma_c^2)}$$

$$E_{c|C, \sigma_c^2}[w(c;C, \sigma_c^2)] = 1$$

以上の解析を実行するためにAdes AEらが発表しているBUGSのコードおよびデータと初期値を記述すると以下の通りである：

```
###BUGSコード2
####Effects of cholesterol lowering on life expectancy####
model
{
for(j in 1:32)
{
Y[j]~dbern(pi[j])
cloglog(pi[j])<-log(T[j])+log(lamda[j])
log(lamda[j])<-b0+b1*(H[j]-mean(H[]))
}
for(i in 1:30)
{
c[i]~dnorm(C,prec.c)
}
for(k in 1:14)
{
pr[k]<-1/V[k]
X[k]~dnorm(d[k],pr[k])
d[k]~dnorm(D,prec.d)
}
C~dnorm(0,0.0001)
prec.c~dgamma(0.001,0.001)
sdc<-1/sqrt(prec.c)
b0~dnorm(0,0.001)
b1~dnorm(0,0.001)
D~dnorm(0,0.001)
sdd~dunif(0,10)
prec.d<-1/(sdd*sdd)
#Gain in life expectancy
#An individual with the average cholesterol when treated with a drug of average Log LHR
les[1]<-1/exp(b0+b1*(C-mean(H[])))
let[1]<-1/exp(b0+b1*(C-mean(H[]))+D)
gain[1]<-let[1]-les[1]
#A representative person with unknown cholesterol treated with a drug of average Log LHR
c.new~dnorm(C,prec.c)
les[2]<-1/exp(b0+b1*(c.new-mean(H[])))
let[2]<-1/exp(b0+b1*(c.new-mean(H[]))+D)
gain[2]<-let[2]-les[2]
#Entire population treated with a drug of average Log LHR
cw<-sqrt(2)*exp(-pow(((c.new-C)/sdc),2)/2)
gain[3]<-cw*(let[2]-les[2])
#Entire population treated with a new drug
d.new~dnorm(D,prec.d)
let[3]<-1/exp(b0+b1*(c.new-mean(H[]))+d.new)
gain[4]<-cw*(let[3]-les[2])
#Entire population treated with drug with a population of LHRs
dw<-sqrt(2)*exp(-pow(((d.new-D)/sdd),2)/2)
let[4]<-1/exp(b0+b1*(c.new-mean(H[]))+d.new)
gain[5]<-cw*dw*(let[4]-les[2])
}
#DATA
list(c=c(2,3,4,3,4,2,5,6,3,4,3,4,5,4,5,3,4,3,4,5,2,4,5,6,3,2,3,2,4,5),
H=c(2,3,2,5,4,5,6,7,6,7,8,7,8,6,7,5,6,3,4,7,2,3,2,6,7,3,4,5,6,4,5,6),
T=c(5,4,4,4,4,5,6,5,5,5,5,5,5,5,4,6,7,7,6,7,4,5,6,4,5,3,4,5,4,5,10,10),
Y=c(0,0,0,1,1,1,0,1,1,1,0,1,1,0,1,1,1,0,0,1,0,1,0,1,1,0,1,1,0,0,0,1),
X=c(0.21,0.11,-0.32,-0.38,-0.32,-0.02,0.05,0.13,-0.33,-0.42,0.03,-0.30,-0.20,0.05),
V=c(0.011,0.026,0.04,0.05,0.1,0.25,0.05,0.053,0.04,0.02,0.12,0.04,0.04,0.03))
#INITS
list(b0=-5,b1=0.5,C=3,prec.c=1,D=0,sdd=1)
list(b0=-2,b1=0,C=2,prec.c=2,D=-0.5,sdd=0.5)
```

データとしては、＃DATAの下に記述されているが、cが効果の推定をしたい30名の解析対象の各症例の血清コレステロール値[5]、32名のコホート研究の各症例の血清コレステロール値がH、経過観察期間がT、アウトカム(生存=0、死亡=1)がY、14件のランダム化比較試験のハザード比がX、その分散がVである。初期値は2組用意されているが、通常はどれか一つを用いる。一部の変数の初期値が設定されていないので、load initsの操作のあとgen initsを実行する。

余命延長の予測値は配列変数gainに格納される。gain[1]が血清コレステロール値の平均値の個人がLHRの平均値の治療を受けた場合、gain[2]が血清コレステロール値は不明だが対象集団に属している個人がLHRの平均値の治療を受けた場合、gain[3]がLHRの平均値の治療を受けた場合の対象集団全体の予測値、gain[4]がLHRの分布に属すると考えられる新薬の治療を受けた場合の対象集団全体の予測値、gain[5]がLHRの分布に従う効果の治療を受けた場合の対象集団全体の予測値である。

[5] mmol/L単位で表記：0.02586で割り算するとmg/dlに変換される。

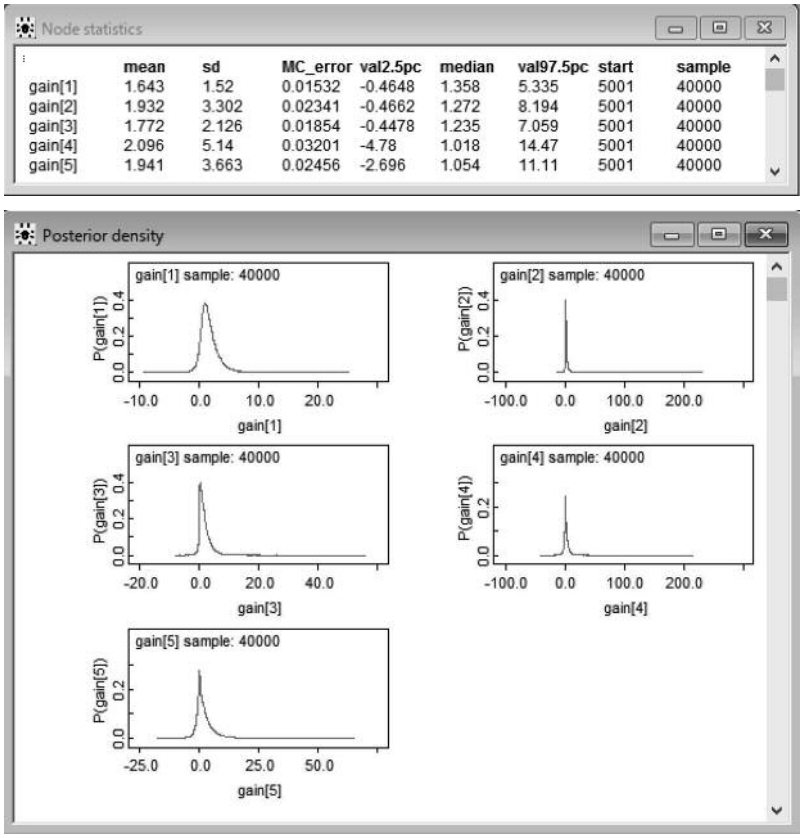


図5　ランダム効果モデルメタアナリシスの結果に基づく余命延長の予測のBUGSによる解析結果

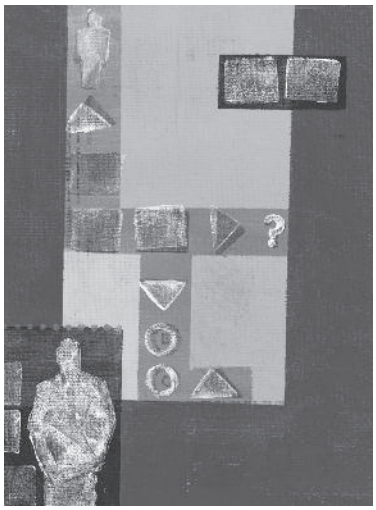
実際に、Burn-inを5000回、MCMCを40000回実行した結果は図5の通りであった。

Ades AEの論文にはMCMCを10万回実行した結果の平均値と95%信頼区間が記述されているが、ほとんど同じ値が得られている。

Ades AEらはランダム効果モデルメタアナリスの意義と解釈について論評している。また、VariationとUncertaintyの違いを認識することの重要性を強調している。集団の平均値や効果指標などのパラメータには不確実性が伴う。個人の血清コレステロール値はVariationがある。その集団の未測定の個人のコレステロール値を推定するのであれば不確実性が伴う。Uncertaintyは日本語の不確実性で同じ概念として取り扱えると思えるが、Variationは日本語で変動、多様性などといっても、少し異なる概念として認識されるような気がする。ある分布に従うという方がその概念をより的確に表しているかもしれない。

文献

1) 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
2) https://cran.r-project.org/web/packages/rriskDistributions/index.htmlまたは http://www.bfr.bund.de/de/rrisk_risikomodellierung_und_automatische_berichterstellung_in_r-52158.html
3) 森實敏夫：入門医療統計解析。東京図書、2016年。
4) Ades AE, Lu G, Higgins JP: The interpretation of random-effects meta-analysis in decision models. Med Decis Making 2005;25:646-54. PMID: 16282215



研究公正局の不正調査手順モデルから学ぶ

あいみっく＊連　載

論文発表の倫理 ㉞

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

1．AERA誌からのインタビュー

2014年2月21日の昼、週刊誌AERAから電話インタビューの依頼を電子メールで受け取った。内容は、同年3月3日号に「画像誤用疑惑、調査中」と題され、「リケジョ旋風から一転、新型万能細胞の論文に不自然な画像があると、画像の使い回しの疑いが出てきた。共同研究者らは単純なミスというが」というリードで、理化学研究所（以下理研）の小保方ユニットリーダーらの成果に疑問を表明した記事である。私は電話インタビューで、撤回処理や論文審査について説明した後に、以下のように話した。

「きわめて革新的な知見を支えるエビデンスを図示するにしては、ずさんだなという印象を持ちました。本来、画像を中心に厳しい審査がされるべきだった。小保方博士だけでなく、所属機関やネイチャー側も発表を急いでいたのでは」と。まだ、十分な材料がなかったが、著者らが自分たちのミスを小さく見せようとする姿は誠実さを欠いており、研究不正事件によく見られるシーンであると感じた。

2．ヒューマンエラーと研究環境を問う

STAP論文の発表は、2014年1月30日号のNature誌であり、2週間後にはネット上で不正論文への疑念が専門家の間から出された。トップ研究所の演じた派手な広報活動は、研究室のピンクの壁や、割烹着姿の研究者など、マスコミを沸かせる話題となった。そして、1年近くが過ぎ、2014年12月25日の桂勲調査委員会による調査報告（桂報告）が提出され[1]、2015年2月10日、関係者の処分を発表し、STAP細胞事件は幕を閉じようとしていた。処分は、所属組織が異なり、すでに退職したりして厳しい措置はなされていない。ユニットリーダーの退職は受理せず、検証が終了した後でよいはずであるが、厳しい懲罰は適用しないという意向である。私は、マスコミでの議論のなかで、論文の撤回、研究不正の定義、米国研究公正局、そして不正と悪意をめぐる誤解など、できるだけ正確な情報を提供するよう努めた。

発生から1年が過ぎ、科学的な検証が終わり、今後はヒューマンエラーと研究環境について、分析がなされるものと考えていた。桂報告では、『不正防止が大きな流れになるためには･･･「研究における責任ある行動」ないし「研究における公正さ」という観点から、より広い視野で研究者倫理を考え、教育を行う必要がある。そこで基礎となるのは、論文のインパクトファクターでも、獲得研究費の額でも、ノーベル賞の獲得数でもなく、自然の謎を解き明かす喜びと社会に対する貢献である』とまとめのなかで述べていた。桂報告では、科学的な解明の後、何をなすべきかが提言されている。

AERA誌の2015年2月23日号に、「科学的な事実は詳しく明らかにされたが、不正にいたった動機や共著者間の関係性、人間に焦点を当てた追及は少なく、今後の対策に生かすチャンスを閉ざした」との私の答えが掲載された。事件から学び、教育プログラムの開発や研究環境の改善など、科学界を主導することが期待されたはずである。

3．2004年の理研事例

2002年に『科学者の不正行為』（丸善）を出版したが、当時の日本では、研究不正は研究競争の激しい米国の問題であり、日本ではまれなことであると考えられていた。その空気を大きく変えた事件が、2004年に日本の生命科学･医学領域を代表する研究機関である大阪大学（10月公表）と理化学研究所（12月公表）で起きた。振り返ってみると、理研の事例が十分な検証と反省がなされておらず、10年後のSTAP論文不正に生かされていないことを実感した。

理研の研究者が血小板の形成に関わる論文（Genes & Development, 2003, 17:2864-2869）データを改ざんしたとされる事件で、筆頭著者のN博士と、ラスト著者のT博士の2名が、内部告発された事例である。その際、指導者としてT博士がラスト著者になっていたK博士筆頭の2論文（Journal of Cell Biology,1999, 146:791-800. Molecular Cell, 1998, 1:371-380）に

関しても告発がなされた。その後、T博士が理研を名誉毀損で告発し民事裁判となり、最終的に和解で結審した。当時、この事例の詳細はマスコミ報道などを通して知るだけであったが、告発後1週間で出勤停止と研究室の閉鎖を行い、告発後2ヶ月で二人を退職に追い込んだ研究所の姿勢の厳しさが際立ち、告発された側に十分な反証の機会が与えられたか疑問に思った。

2004年の理研事例の全体像を示すことは難しいが、いかなる対処がなされたのか時系列的な整理をしてみたい。

2004年

8月4日：研究不正の内部告発（N博士とT博士を告発する）
8月11日：予備調査委員会報告提出
8月12日：出勤停止、研究室の事実上の閉鎖
8月13日：本調査開始
第1回委員会（8月13日）
第2回委員会（8月16日）
：N博士ヒアリング（1時間30分）
第3回委員会（8月20日）
：T博士ヒアリング（1時間）
第4回委員会（8月23日）
：K博士ヒアリング（1時間30分）
8月25日：調査報告書提出
9月30日：T博士自己退職
10月：N博士自己退職
12月24日：マスコミへ公表、記者発表「独立行政法人理化学研究所の研究員による研究論文不正発表について」、「不正行為に対する理事長の所見」[2)]

この対応処理は、一般的には考えられない迅速さである。研究公正局のモデルでは、予備調査に1ヶ月、本調査に2ヶ月、合計3ヶ月が望ましいとし、以下のような事務フローとタイムテーブルを提案している[3)]。

① 告発受付
② 初期調査
③ 控訴・不服申し立て
④ 公式委員会の開催
⑤ 公式調査
⑥ 調査の終了
⑦ 懲罰委員会への勧告
⑧ 調査結果の公表
＊①から③は1ヵ月（30日）、④から⑧は2ヶ月（60日）

2004年の理研事例では、予備調査に7日、本調査に13日の合計20日間で、報告書は不正の結論を得ていた。予備調査段階で行われるべき控訴や、不服申し立ての場や時間が、確保されていたのだろうか。本調査段階で、告発されたN博士へのヒアリングは1時間、T博士へは1時間30分であり、2回目のヒアリングは行われていない。予備審査が終了し本調査の必要性が提言された翌日、すぐに出勤停止と研究室の閉鎖がなされた。

4．研究公正局の調査モデルからみる

研究の不正行為を監視し調査している研究公正局では、不正行為調査を行う際の手順を定めている。そのモデル案から今回の事例を考えると、いくつかの基本的な事項で対処が行われておらず、不正を告発された研究者が、不利益を被った可能性がある。研究所内での告発調査の実施にあたり、適切に対応がなされたか検証されるべきである。

4-1．控訴は確保されたか

告発された側が訴えに対して不服を申し立てられる時間と場を与えたか。所内で、控訴委員会を組織し対応したか。研究公正局では、各研究機関が不正調査の申し立てを受ける窓口部署や担当する理事や委員会を組織しておくだけでなく、告発された側の不服を申し立てることのできる控訴委員会を組織することで、告発された側の人権を保護するよう要請している。例え、控訴委員会が研究所内に組織されていなかったにしても、研究所側は、控訴の時間と場を用意していなければ、公正かつ民主的な不正調査とはいえない。

4-2．調査結果の全体を十分説明したか

不正行為の調査結果をめぐり、告発された側へ、十分な説明がなされるべきである。不正行為調査は、懲罰という要素より、教育的な側面が重要である。告発する側とされる側、そして調査する側が、不正行為が起きた問題の所在を明確にし、今後の再発を防止し、ともに研究環境の改善に努めることを確認するプロセスであるべきであろう。関係者の同意を基本とし、一方的な処罰はできるだけ避ける努力が必要である。不正行為が発生するのは、個人の資質よりも、研究のプレッシャー、競争主義的な研究環境、協調性のない組織、成果至上主義など、研究環境の劣悪さに起因している事例が多いだけに、調査する側は自らの組織運営などに問題が無かったか検証するチャンスとして対処すべきである。

4-3．公表内容に同意するか、反論を確保したか

調査結果を公表することは大切である。ただし、本来的には、告発された側が、不正行為を認め公表するか、不正行為を認めない場合は反論が掲載されるべきである。意図的な不正行為か、一般的に見られる誠実な誤り（honest error）なのか、判断が難しいだけに、告発された側の人権に配慮した対処が必要である。日本では、不正行為調査の経験も少なく、米国の研究公正局の活動も十分理解されていない。誤った告発や人を陥れるための告発への対応処置を制度化しておかないと、民主的な組織としてはみなされないだろう。調査結果の公表は、今後の防止と、倫理教育資料として利用されるべきであり、人権へ配慮しながらも情報開示へは前向きに対応する必要がある（図1）。

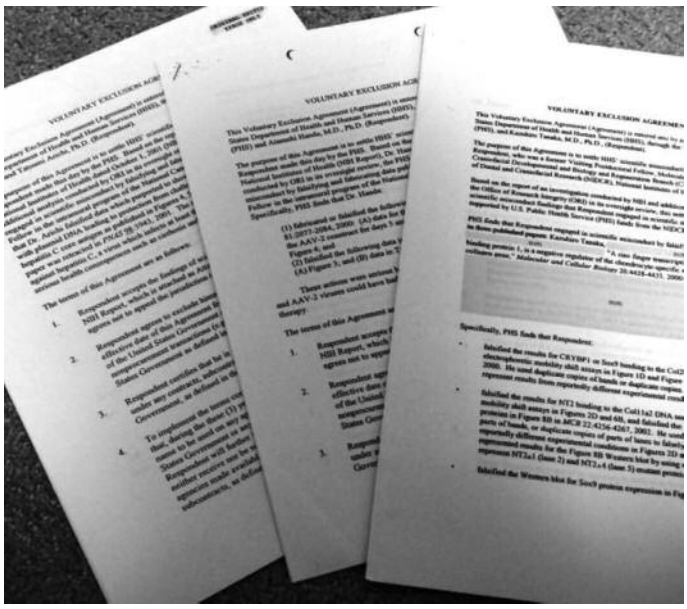


図1　研究公正局による不正調査報告書：日本人研究者例
Freedom Information Office, Public Health Services, USAより公開請求に基づき入手。告発者に関する部分を除き、ほとんど開示される。

なお、最終報告書への記載内容は、以下のような事項が求められている。

① 委員会の構成メンバー
② 告発概要（告発された人の氏名・所属、不正行為内容を含む）
③ 対象研究助成
④ 不正行為調査概要
⑤ 関係者のインタビュー要約
⑥ 調査の正当性を明確する証拠記述
⑦ 告発された人の最終コメント（謝罪を含む）
⑧ 告発者からのコメント
⑨ 結論（個人の問題だけでなく、研究環境・組織の問題や指導研究者の責任も指摘し、予防についても言及する）
⑩ 最終報告書にもとづき罰則を勧告する
・学内外研究助成への応募制限
・学内人事給与面での対応
・当該研究助成金の返金

4-4．2004年事例への疑問

2004年の事例では、対処を急ぐあまり、告発された側に不服申し立ての機会を与えず、委員会は十分な聞き取りをしないまま、そして調査結果を十分説明せず、厳しい措置を実行しているように思える。不正を申し立てられ、それが立証されれば、研究者としての道は閉ざされることを甘受しなければならないが、不正に関与した疑いや、管理責任上だけで、研究者生命を奪うような懲罰的な措置がなされることは適切ではない。

5．不正対象3論文の運命

不正告発の対象になった3論文（表1）ついて、理研調査委員会の判断、著者らの考え、そして3論文の掲載誌編集委員会の対応などを整理してみると、最終的な判断がまとまっていないことに気づく（表2）。告発された時点で、3論文とも改ざんがなされていると見なされ、著者らに論文の撤回を求めていた。筆頭著者のN博士は、改ざんをみとめたが、その他の実験は正確に行われ論文の結論に影響しないので、撤回でなく訂正として対応して欲しいと調査委員会で述べていた。Genes & Development誌は、「論文で示されたデータは、正しく再現性もあり、そして結論はエラーに影響されない」と判断し、「Errata（訂正）」通知を掲載し論文は撤回されなかった。雑誌編集者は不正とは見なしていない。

K博士が筆頭の2編は、調査委員会で改ざんと判断され、1999年のJournal of Cell Biology誌の論文は「実験データの改ざん」を理由に「Retraction（撤回）」された。不正調査委員会、著者たち、そして編集者の意見がそろった。しかし、1998年のMolecular Cell誌の論文は、改ざんを理由に撤回されていると思っていたが、実際には撤回も訂正もされていなかった。K博士が、編集委員会へ何らかの理由で連絡を取らなかったのだろうか。改ざんされたデータによる不正論文が、識別されること無く科学界に放置される状況は避けなければならない。問題が公表された時が6年前と古いからなのか、海外の共著者の了解が得られなかったからか、詳細は不明である。不正論文や誤りを含んだ論文は、個人の問題ではなく社会でコントロールされるべきであり、関係者は広い視点で対処し、解明する必要がある。撤回をめぐる3論文の対処に違いがあり、科学的な検証とともに、対応手順の適切さについて、この事例から学ぶことは多い。

表1　告発された3論文の著者

誌名	巻･頁	出版年	筆頭著者	Last著者
Genes & Development	17：2864–2869	2003	N	T
Journal of Cell Biology	146：791–800	1999	K	T
Molecular Cell	1：371–380	1998	K	T

出典：PubMed

表2　告発された3論文の運命は？

誌名	本調査委員会の判断	著者らの意見	学術誌の正式対応
Genes & Dev	異なるデータを使用、改ざん：不正撤回	不正撤回でなく訂正	Errata(訂正)で処理
J Cell Biol	切り張り、付け替えなど改ざん：不正撤回	不正撤回	不正撤回：実験データの改ざん
Mol Cell	改ざん：不正撤回	不正撤回	訂正も撤回もなし

6．終わりに

米国研究公正局の研究不正事例報告を、日本人例を中心に読んだ経験からすると、不正調査は、研究者を罰するためでなく、もう一度やり直すチャンスを与えることを目的としていると感じた。研究不正の調査は、教育プロセスとしても位置づけられているのである。調査にあたり、告発内容を十分に説明し、控訴や弁明の機会を確保することは、事実解明につながるだけでなく、研究者を取り巻く状況の厳しさと研究環境の劣化に気づかされる。

文献・資料

1) 桂勲（委員長）．研究論文に関する調査報告書（平成26年12月25日付）．http://www3.riken.jp/stap/j/c13document5.pdf[accessed 2016-10-10]
2) 研究上の不正．http://cpot.hatenablog.com/entry/2004/12/25/000000 [accessed 2016-10-10]
3) ORI Model Procedures for Responding to Allegations of Scientific Misconduct(PDF).http://ori.dhhs.gov/documents/model_procedures_responding_ allegations.pdf) [accessed 2016-10-10]

この人この研究

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。

Eiko Matsuda

松田 英子 先生

まつだ　えいこ先生

Profile

現職

日本学術振興会特別研究員（PD）
東京農工大学工学研究院

経歴

2009年	東京大学教養学部広域科学科卒業
2014年	東京大学総合文化研究科広域科学専攻修了　学術博士
2013-2015年	日本学術振興会特別研究員（DC2 / PD）
2014-2015年	Sussex大学客員研究員
2015-2016年	東京大学先端科学技術研究センター　特任研究員
2016年	4月より現職

人工生命と共感覚

人工生命

私が恩師の池上高志先生と初めて会ったのは、学部の2年生の頃でした。講義の開始時間を過ぎても誰も来ず、学生が帰ろうとしていたところ、大きな足音に続いて、ドアを突然開ける音が響いて、「ごめんごめん、ちょっと遅れちゃった」と先生が入ってきました。そして先生は、チョークを取って「ALife」と黒板に書きました。ALife はArtificial Life の略で、人工生命と言います。そして、チューリングパターンという縞や渦などの模様が、化学反応から生じること、貝殻の表面に見られる三角形の模様が、簡単なブール関数から生成されること、味噌汁に出来る六角形模様やうろこ雲に見られるパターンが、散逸構造を持つシステムから生じることなど、素敵なお話を聞きました。

「こういう面白いパターンを作るのに重要なところは、そこに散逸構造があるかどうかってところです。ここで見た、チューリングパターンや、貝殻の模様や、味噌汁の系は、要素が散逸してエネルギーが保存されないから平衡状態には落ちないです。でも、平衡状態から全然離れたところに謎の安定したパターンが現れるので、みんなこれは何だと言って、研究が始まったわけです。この散逸構造を持つ系では、シマウマの縞とか貝殻の模様が再現できるから、生命現象と何か関係があるんじゃないかと言われていたんですが、さらにこれが実は、シマウマのシマだけじゃなくて、ウマ自体、つまり生命現象そのものを説明できるんじゃないかと、みんな期待したわけです。何故かというと、生命はエントロピーが高い複雑な構造をしていて、平衡状態から遠く離れたところにあるにも関わらず、百年くらいその構造を安定して維持できるから、これは散逸構造によるものなんじゃないかと考えられたからです。では質問なんだけど、身近な散逸構造といえば何？」

池上先生は突然一番前の席に座っていた私を指して質問をしました。私は高校生の頃読んだ、カオス力学の本に書いてあったことを思い出しながら答えました。

「煙…。煙の粒子はどんどん流れて飛んで行くけど、煙の形はそこにずっと残っているから…」

「そうだね。他に何かある」

池上先生の言葉は迫力があり、私はとても緊張して、

「言葉」

と答えました。うまく説明が出来るほど、あまり理解をしていないままに言いましたが、池上先生は意図を汲んでくださいました。

「そうだね。頭の中に言葉がどんどん流れこんできて、そこにパターンを作って意識になったり発話をしたりすると考えられるね」

私はその時、恋に落ちてしまったかのようでした。言葉や意識までもが、散逸構造やエントロピーなどの物理の言葉で理解出来るとは。果てしない学問の世界

を感じました。それから大学院に進み、池上先生の研究室で、人工生命の研究をすることになりました。

共感覚

時期が前後しますが、大学院に進む前の学部4年生の頃、自分の研究テーマに迷っていました。池上先生のご研究や、人工生命の分野の研究にはとても興味がありましたが、自分が探求すべき問題を見つけられずにいました。その中で、認知科学の授業で共感覚という認知現象について聴くことがありました。これは、「音を聴くと色を感じる」「文字を見ると色を感じる」「味わうことで形を感じる」など、ある一つの感覚刺激によって、別の種類の感覚や認知が同時に感じられる認知現象で、人口の約1%に見られると言われています（Simner et al., 2006）。共感覚は実際に知覚されているものと混同されることはない、正常な認知現象であり、それを持つことに起因する不利益の報告はありません。

私にとって、音楽を聴くと色付きの風景が感じられること、文字には色や質感が付いていることは当たり前のことだと思っていたので、この感覚に名前が付いていることに驚きました。例えばバイオリンの音は、低い音は茶色、高くなるに連れて徐々に緑から黄緑色、黄色になるように感じられます。隣りにいた同級生に、そのような感覚があるか尋ねたところ、全く想像がつかないとのことでした。私はその時、隣の人とこんなにも見ている世界が違うものかと驚き、あまりに馴染み深いものであるため、人に指摘されるまでその違いに気がつかないということが大変面白く感じました。そして共感覚を持つと言われている一部の人だけではなく、誰しもが、言われないから気がつかないだけで、個人的で独自な体験をしているのではないかと考え、共感覚を切り口として人の体験の個人差を科学的な言葉で明らかにしたいと考えました。

私は、共感覚を1%に見られる特殊な感覚としてではなく、誰にでもある認知の個人差として捉えようとしてきました。そう考えた理由は2つあります。まず、共感覚には様々な種類があります。主に研究されている共感覚として、「文字に対して色を感じる」タイプと「音に対して色を感じる」タイプがありますが、例えば泳法（クロール・バタフライ等）に対して色を感じる水泳選手や、音に対して匂いを感じるタイプなど様々なものが報告されています（Cytowic and Eagleman, 2009）。多くの種類が、人口に占める割合を調査されていません。そこで私は、種類に違いはあっても、何らかの共感覚的な知覚は広く一般に見られるのではと考えました。2つ目の理由は、前述のように共感覚がその人にとってあまりに当たり前であるために気付かれておらず、そのため共感覚を少なく見積もっている可能性が高いことです。これらの理由から、共感覚は単に特殊な感覚としてではなく、一般的な知覚を理解する切り口となりうるのではないかとの着想に至りました。

ロボットが共感覚を持つとは？

共感覚の理解の仕方としては、反応時間の計測や内観報告の一貫性など、心理学・認知科学的なアプローチが一般的です。一方、人工生命の分野においては、単純な数理モデルを作ることで、生命に不可欠な構造が議論されてきました。系が単純であることにより、神経活動と行動との因果関係を明示することや、パラメータ空間を探索して（実際の自然界には見られないが）生命が取りうる状態を列挙することなどが可能です。これらは臨床的な実験では困難であり、私は人工

池上研究室の皆さんと

生命の分野において、物理や数学の言葉で共感覚、ひいては人の体験について理解することを目指しました。そこで、大学院の研究では、複数種類のセンサーを付けたロボットを用いて、「共感覚的な」神経構造と行動との関連を調べました（Matsuda et al., 2014）。ここで「」を付ける理由は、ロボットの神経構造が例え共感覚的なものであったとしても、人の共感覚の体験と同じかは分からないためです。この問題については、後述します。

共感覚のメカニズムは、例えば聴覚野と視覚野など、感覚野間を横断する冗長な結合が関連していると言われています（Beeli et al., 2008; Ramachandran, 2002）。そこでコンピュータ上に、感覚野間に冗長な結合を持つ仮想ロボットシミュレーションを構築しました。図1Aはロボットの解く迷路で、図1B, Cはロボットの神経回路図です。感覚野間のつながりが迷路を解くための必要最低限である神経回路モデル（図1B）と、感覚野間を横断する冗長な結合がある（共感覚的な）モデル（図1C）を作成し、それぞれに迷路を解かせました。実験の結果、冗長なモデルは、神経回路のシナプス結合強度にカオス的な変化（小さな誤差が、時間が経つと大きな変化を生じさせること）が見られ、摂動がある場合でも頑強に課題を解くことが分かりました。カオス的な神経活動により、振る舞いにバリエーションが生成され、頑強な行動が可能になったと考えられます。一方、簡潔なモデルには頑強性は見られませんでした。これより、共感覚的な神経メカニズムを持つことの利点について、その可能性を示すことが出来ました。

しかし前述の通り共感覚は、内観報告に根ざしている側面があり、ロボットが例え「共感覚的な」神経結合を持つとしても、その「体験」が人の共感覚と同じであるかは明らかではありません。人工物が何かを体験するということ自体、議論の余地が多く残されています。この問題を解決するには、今後2つのアプローチが必要です。一つ目は人工生命の側から、体験すること、意識を持つことについての理論を構築することです。二つ目は心理学の側から、共感覚の行動的・神経学的な面を精査し、理論の検証を行うことです。既に両方面において、参考となる研究がいくつもありますが、字数の都合上割愛します。

終わりに

これまでの研究の一つとして、大学院時代に行った人工生命の研究をご紹介しました。現在私は心理学的な側面から、一般的な成人や子どもを対象とした実験を行い、共感覚的な傾向が形成されるメカニズムを調査しています。ヒトを対象とした実験を始めるに至ったきっかけは、大学院時代に出会った上田泰己先生（現 東京大学大学院医学系研究科教授）にいただいたものです。心理学的な背景にあまり自信のない私ですが、その後イギリス留学時代からポスドクである現在に至るまで感動的な出会いに恵まれ、現在心理学的な実験にも携わらせていただいています。

自分の体験に基づくと共感覚は、匂いによって懐かしい思い出が想起することに似ているように思います。どちらにも自分自身にしか分からない切実さがあるように感じます。未熟な点の多い私の研究ですが、いつかその懐かしいような個人的な体験を理解するための方法の一つになれたらと願っています。

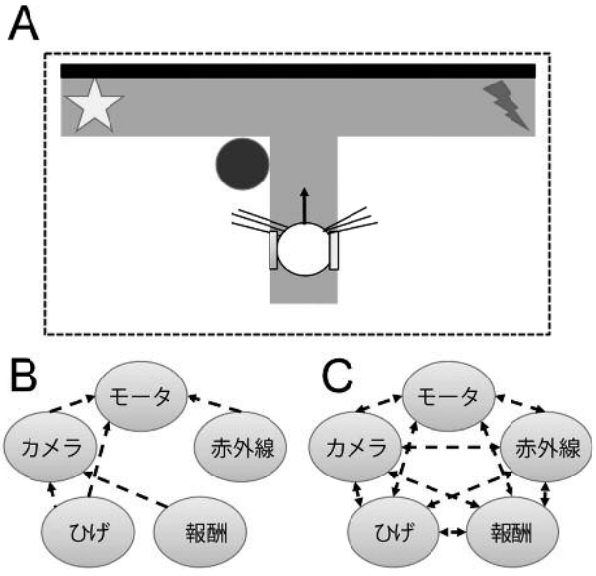


図1　ロボット実験について

オープンアクセスからオープンサイエンスへ

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

オープンアクセスに関する過去3回の連載[1-3]を通じて、電子ジャーナル化がもたらしたオープンアクセスとその背景を紹介しながら、現在の学術ジャーナル出版の諸課題を解説した。そして、ICT（Information and Communications Technology）のさらなる発展によって見えてくる、新しい学術情報流通のパラダイムの兆しにも触れた。学術ジャーナルと論文は研究者の研究活動環境において依然大きな影響力を保持しているが、長い目でみれば、成果公開の在り方や、研究者同士のコミュニケーションの在り方、そして「研究」そのものの在り方が変わりうる時代にすでに突入している。最後の連載4回目では、「オープンサイエンス」をキーワードに新しい研究の世界の可能性と現在の取組の端緒を紹介する。

学術情報流通のゲーム・チェンジの兆し

2010年頃から学術情報流通にはさまざまな変化が起きている[4]。これまで紹介したオープンアクセスジャーナルの新規創刊が相次いでいるだけでなく、論文の共有を通じたコミュニケーションが本格化した。例えば、文献管理ツールにSNS（Social Network Service：ソーシャル・ネットワークサービス）機能をもたせたMendeley（https://www.mendeley.com/）や、社会科学系の論文リポジトリにSNS機能をもたせたSSRN（Social Science Research Network: http://www.ssrn.com/）などが研究者の間で本格的に浸透し始めた。このようなSNS上では研究者同士が自由に論文を共有する文化が生まれ、研究者コミュニケーションが円滑になった。ResearchGate（https://www.researchgate.net）では、読者が読みたい論文があったときに、その論文の著者のアカウントに、かつての別刷り申し込みのように、論文の共有をリクエストする形で、研究者がお互いの論文の交換できるようにもなっている。その一方で購読費を払わないと読めない学術ジャーナルの論文を不特定多数に共有する行為は著作権上の問題を引き起こしている。

もっと過激で物議を醸している例も存在する。カザフスタンの大学院生が始めた科学の知への無料へのアクセスをうたったSci-Hub（http://www.sci-hub.io/）は、購読費モデルのジャーナルを含む5000万論文を超える論文を公開し、横断検索できるようにしている海賊版サイトである（2016年5月現在）このような公開は当然違法であり、訴訟も起こっている。ところがScience誌[5]によると、ダウンロード数は2015年9月から2016年2月の半年間で2800万回であり、すでに多くのユーザーが存在していることや、先進国からの相当数のアクセスがあることも分かっている。この動きは研究者コミュニケーションの新潮流や学術情報流通産業における非連続的で根本的にその基盤を変えうる変化（ゲームチェンジ）の兆しとしても見ることで、新しい展開の可能性を探ることができる。実際、今回紹介した新しいコミュニケーションサービスの特徴は、ほぼすべてが若手の創業者によるベンチャー企業によって開発されている。このような若手の企業は既存の学術出版の仕組みやしがらみにとらわれることなく、現在のよりオープンなインターネット環境に最適な研究者サービスを生み出しており、学術情報流通のイノベーションとして注目に価する。学術ジャーナルの論文の流通だけを見ても、このようなゲームチェンジの兆しが生まれている。

研究論文から研究データへ拡がる研究成果の共有、公開とオープンサイエンス

学術ジャーナルの論文から始まったオープンアクセスは、前稿で述べたよう論文以外の研究成果公開、共有の手段を与え始めた。学術ジャーナルの仕組自体は、17世紀から続いてきた冊子をベースとした情報流通の仕組みや事業を踏襲した上で電子化したに過ぎないと見ることもでき、現在の情報流通環境に最適な仕組と事業が求められている。ウェブの登場時から、紙の上に文字としての情報を載せて、郵送を使って情報流通の最適化を図るという構図にとらわれる必要は原理的にはなかったが、いよいよウェブを前提とした新しい情報流通基盤構図が明確になり、具体的な実装が始ま

っているとも言える。そして、様々な研究成果が公開・共有される可能性をもちながら、現在は研究データに焦点が当てられている。研究データは論文のような研究成果を業績などとして固定させる段階に止まらず、様々な研究の段階で発生するものであり、その管理、保存と公開の在り方の多様性を問うことになった。すなわち、研究論文から研究データのオープン化に議論が拡張したことは、いわゆる出版のオープン化という限定的な範囲から議論を解放する結果となっている。すでに分野によっては研究データを中心とした研究リソースの共有とオープン化が進み、新しい研究基盤も生み出そうとしている。この基盤を通じてデータ駆動型の研究や多様なステークホルダーを巻き込んだ社会課題解決型研究の新しい姿も模索できるようになり、現在「オープンサイエンス」のキーワードで議論が進んでいる（図）。

世界で拡がるオープンサイエンスの推進

世界の政策もすでに「オープンアクセス」の推進から「オープンサイエンス」の推進へ移行し、研究論文への自由なアクセスから、研究成果の再利用、あるいは研究活動そのもののオープン化を前提とした、新しい研究、産業、教育の可能性を模索し始めており、現在研究データに注目が集まっている[6]。

まず、2013年のG8科学技術大臣会合でのオープンリサーチデータに関する合意から、大きな流れが出来上がった。日本でも、内閣府のオープンサイエンス検討会[7]から、本格的にオープンサイエンスに関する議論が始まり、第5期科学技術基本計画[8]にその推進が明記されている。さらに文部科学省第8期学術情報委員会[9]や日本学術会議[10]でもオープンサイエンスに関する検討が行われ、それぞれとりまとめと提言がなされている。オープンサイエンスの定義については、内閣府の報告書[7]では、

「オープンサイエンスとは、公的研究資金を用いた研究成果(論文、生産された研究データ等)について、 科学界はもとより産業界及び社会一般から広く容易な アクセス・利用を可能にし、知の創出に新たな道を開くとともに、効果的に科学技術研究を推進することでイノベーションの創出につなげることを目指した新たなサイエンス」

としている。そして、現在、先に述べたように研究データの共有と利活用の促進に関心を寄せている。

なぜ政策が研究成果のオープン化を進めるかについては、例えばECのHorizon2020では以下を挙げている[11]。

1）研究を加速し成果を見つけやすくすることで研究開発投資の費用対効果を上げる
2）同じ研究を繰り返すこと避け、研究開発コストを抑える
3）境界領域や多領域にまたがる研究の機会を増やし、多分野の協調を促す
4）研究結果の商業化を早く広い観点から行い、公共研究開発投資の効果を上げ、科学情報を基にした新しい産業を生み出す

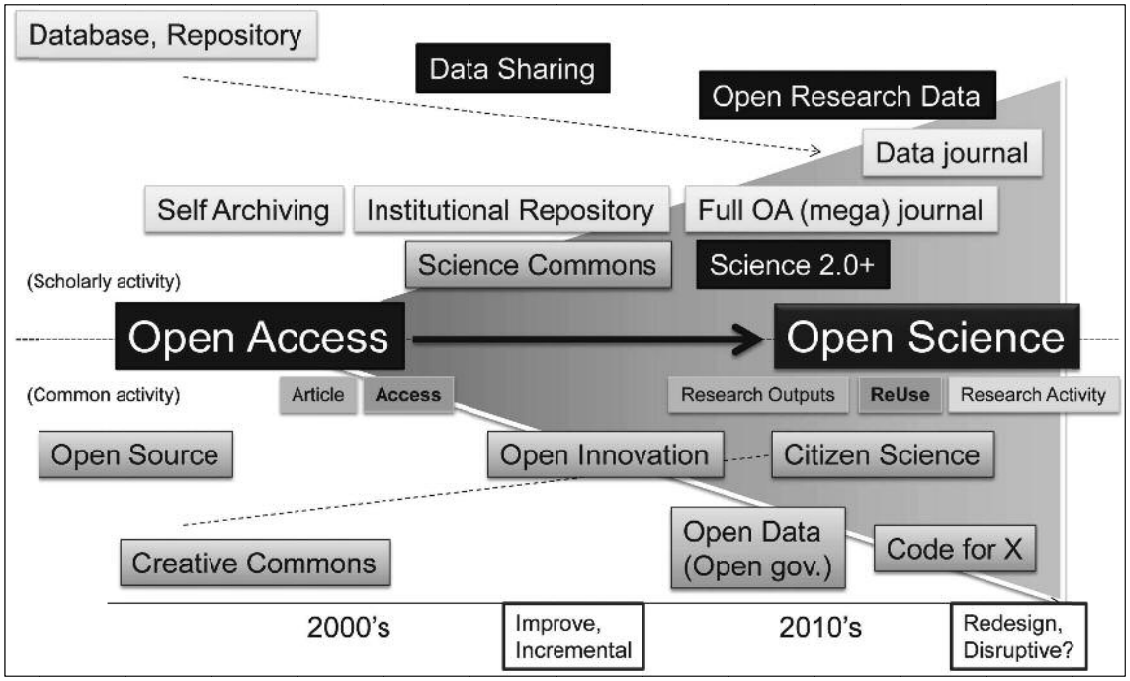


図　オープンアクセスからオープンサイエンスへの移行と拡がり

研究論文のオープン化によって、知的活動の新しい可能性を探るだけでなく、新しい産業振興に繋げようとしている点がポイントである。

トップダウンとボトムアップで進むオープンサイエンス

2016年5月には、つくばで開催されたG7科学技術大臣会合の議題の6番目にオープンサイエンスが取り上げられ、そこで採択された「つくばコミュニケ」[12]では、研究データの共有、アクセスを議論すべくオープンサイエンスに関する作業部会を設置することが明記され、G7各国はOECD（経済開発協力機構）、RDA（国際研究データ連盟）といった科学データ基盤やデータ・インターオペラビリティの国際的議論を行っている組織との連携が望まれることも記載されている。

一方、G7のようなトップダウンの政策の動きの前より、ICSU-WDS（International Council for Science: World Data System: 国際科学会議 世界データシステム）やCODATA（Committee on Data for Science and Technology: 科学技術データ委員会）など、研究者コミュニティも自発的に研究データの活用に関する議論を長く行っており、特に最近はRDA（Research Data Alliance：研究データ同盟）において活発に議論が行われている[13-15]。RDAは2013年に開始した国際的な研究データに関する連携を協議する組織で、欧州委員会、米NSF（国立科学財団）、米NIST（国立標準技術研究所）、豪政府らにより発足した。RDAは国境や専門領域、地域的な障壁のないデータ共有をはかり、社会的・技術的な研究データ共有・利活用基盤の構築を目的とする。原則として研究者や専門家によるボトムアップ提案で方策、技術などを検討するため、コミュニティによるニュートラルな議論の場を提供するとしている。また、日本でも、研究データ利活用協議会が立ち上がり、様々なステークホルダーを集めて、研究データの利活用の議論が始まり、報告会も開かれている[16]。研究データが「より」オープン化されデータ共有が進むことで、研究活動が「より」オープン化する。そうなると、先のオープンアクセスの便益で説明したとおり、協働（Collaboration）を促し、分野間の共同研究や、市民や行政を巻き込んだ社会課題解決型の研究がより進展することが期待されている。

そして、研究成果公開の新展開、研究貢献者のより広い認識、研究評価の新展開によって、新しい研究活動によるゲームチェンジが起きることを期待している。

ところで、2011年から2015年までに施行された、第4期科学技術基本計画では、オープンアクセスの対象は論文だけではなく、

「国は、大学や公的研究機関における機関リポジトリの構築を推進し、論文、観測、実験データ等の**教育研究成果**の電子化による体系的収集、保存やオープンアクセスを促進する。また、学協会が刊行する論文誌の電子化、国立国会図書館や大学図書館が保有する人文社会科学も含めた文献、資料の電子化及びオープンアクセスを推進する。」

としていた。しかし、研究者コミュニティも政策も追いついていなかったこともあり、結果的には論文のオープンアクセスや機関リポジトリの推進に主眼をおいた施策が執り行われてきた。このようにして、オープンアクセスやオープンサイエンスの政策はその施行のタイミングが重要である。そして、すべての活動あるいは施策は科学技術・学術、産業、文化が発展し、研究者の貢献が認められることが前提となる。決して、強制的にデータをフルオープン化するなどして、研究者の意欲を削いではならないことである。

おわりに

学術ジャーナルは電子化され、ビッグディールが加速して従来の学術情報流通の問題をより顕在化させた。そのカウンターパートとして生まれたオープンアクセスは、10年以上をかけて学術ジャーナルの在り方を変えた。そして、さらに、より広い概念の「オープンサイエンス」をキーワードとして、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。前号でも述べたように、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るものの、確実に研究の世界は変わりつつある。そのときどきの研究者コミュニティを中心としたステークホルダーが、そのときに使えるICT基盤と人的リソースを最適に活用して、また、その時の研究者文化と慣習を考慮して、新しい研究データ基盤に基づくプラットフォーム作りが時間をかけて作られてゆくことになると思われる。それはまさに、17世紀に創刊された学術ジャーナルが当時のテクノロジー、印刷技術と郵送というロジスティクスを活かし350年ほどをかけて現在の地位を築いたような道をより短く辿ることになるだろう[17]。

参考文献

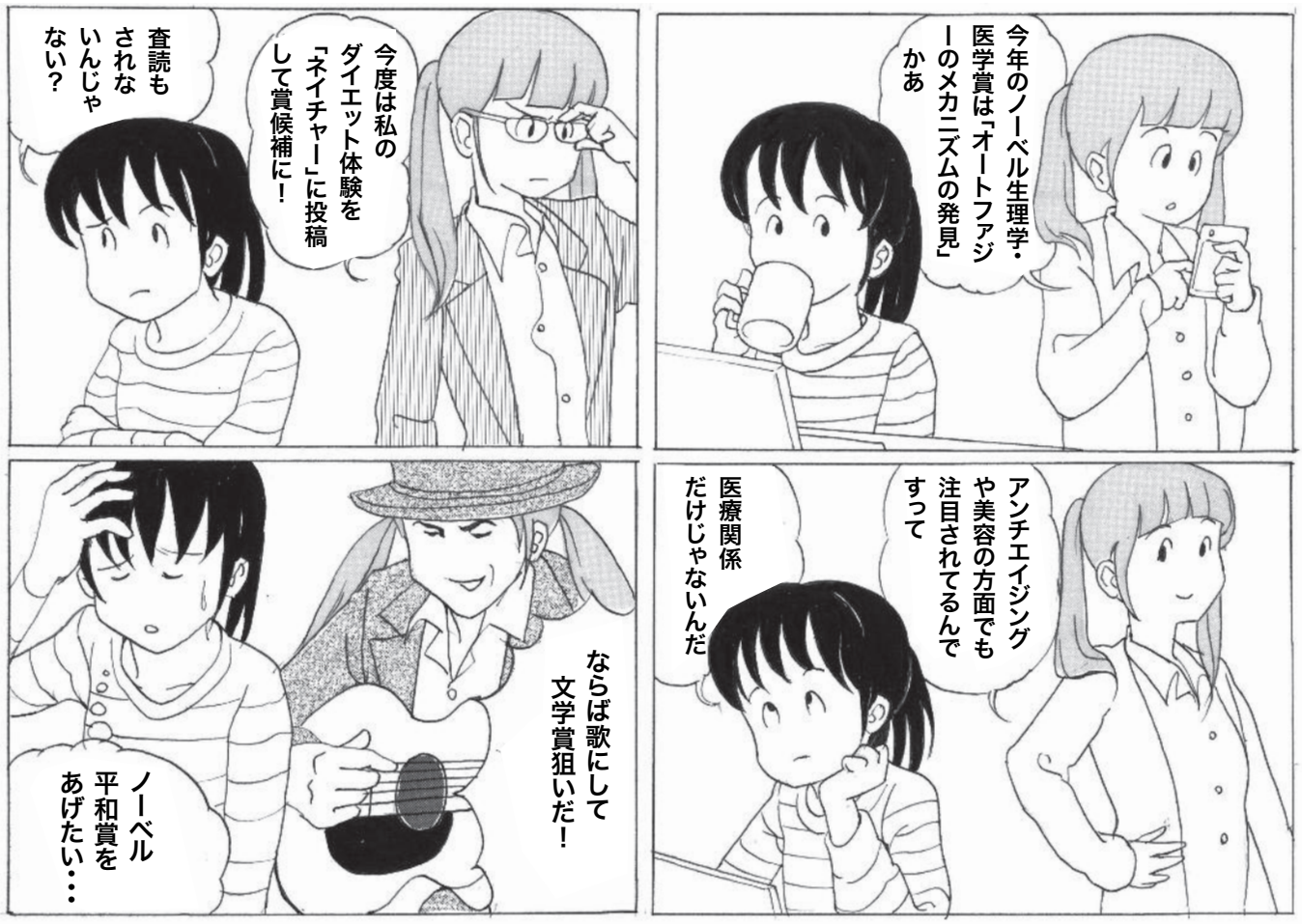
1) 林　和弘. オープンサイエンス/イノベーション時代の到来：1）オープンアクセスの始まりを振り返る. あいみっく. 2016, 37-1, p. 26-28
2) 林　和弘. オープンサイエンス/イノベーション時代の到来：2）オープンアクセスが変えたジャーナル事業と研究評価. あいみっく. 2016, 37-2, p. 48-52.
3) 林　和弘. オープンサイエンス/イノベーション時代の到来：3）オープンアクセスが露わにした課題. あいみっく. 2016, 37-3, p. 78-80.
4) 林　和弘. ＜解説＞1990年代からのインターネットは学術コミュニケーションをどう変えたか. 化学.

2016, 71(11), p. 20-22.
5) John Bohannon , “Who's downloading pirated papers? Everyone,” http://doi.org/10.1126/science.aaf5664
6) 林　和弘. オープンアクセス・オープンサイエンス政策の現状と課題. 第30回研究・イノベーション学会年次学術大会講演要旨.30(2A04). 1075-1077. http://hdl.handle.net/10119/13460
7) 内閣府、「国際的動向を踏まえたオープンサイエンスに関する検討会」報告書 「我が国におけるオープンサイエンス推進のあり方について　サイエンスの新たな飛躍の時代の幕開け　」2015年3月30日: http://www8.cao.go.jp/cstp/sonota/openscience/
8) 第5期科学技術基本計画. http://www8.cao.go.jp/cstp/kihonkeikaku/index5.html
9) 「学術情報のオープン化の推進について（審議まとめ)」文部科学省、科学技術・学術審議会 学術分科会 第8期学術情報委員会 http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu4/036/houkoku/1368803.htm
10) オープンサイエンスの取組に関する検討委員会. オープンイノベーションに資するオープンサイエンスのあり方に関する提言. 日本学術会議. 2016.07.06. http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-23-t230.pdf
11) Fact sheet: Open Access in Horizon 2020 https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/sites/horizon2020/files/FactSheet_Open_Access.pdf
12) G7茨城・つくば科学技術大臣会合 つくばコミュニケ（共同声明）　仮訳： http://www8.cao.go.jp/cstp/kokusaiteki/g7_2016/20160517communique_jp.pdf
13) 村山泰啓、林和弘（2014)、オープンサイエンスをめぐる新しい潮流（その1）科学技術・学術情報共有の枠組みの国際動向と研究のオープンデータ、科学技術動向、146、p. 12-17： http://data.nistep.go.jp/dspace/handle/11035/2972
14) 村山泰啓、林和弘（2014)、オープンサイエンスをめぐる新しい潮流（その 2）オープンデータのためのデータ保存・管理体制、科学技術動向、2014、147、p.16-22 ： http://hdl.handle.net/11035/2990
15) 村山泰啓, 林和弘（2016）. 欧州オープンサイエンスクラウドに見るオープンサイエンスおよび研究データ基盤政策の展望. STI Horizon. Vol. 2, No. 3,p. 49-54 ： http://doi.org/10.15108/stih.00044
16) 報告会「研究データ共有によるイノベーションの創出　～第8回RDA総会等の国際議論を踏まえて～」 http://www.ndl.go.jp/jp/event/events/201610rda.html
17) 林　和弘. 概説高等教育論入門「学術情報流通の変革が与える高等教育システムへのインパクトーその2：オープンアクセス、オープンサイエンスが切り拓く可能性」. 文部科学教育通信. 2016, No. 396, p.12-15.

あいみっ子

休憩時間

作・絵 H.M.



編集後記

■今年（2016年）は、ウルトラマンシリーズのTV放送が開始されてから50年となる年でした。幼い頃、このシリーズで「愛と正義と勇気」を学んだという人も少なくないのではないでしょうか。私もその一人ですが、先日久しぶりに「ウルトラセブン」を観て、その色あせぬテーマの深さに感銘を受けました。ウルトラセブンは単純に相手を「やっつける」とか「追い出す」のではなく、まずは「話し合う」のです。そこには「何が正義か」という非常に難易度の高いテーマがあり、さらには子供向けとは思えないほど小難しい大人の会話が繰り広げられているので、かなりハードルの高い子供番組であったことは間違いありません。・・・と熱く記したところであたりを見渡すと、周りの職員のほとんどは「ジブリ世代」。・・・語れる相手がおらず、ちょっと淋しい気持ちになりました。（SNM48）

■芸術の秋といえば、最近私がはまっているのはオペラである。庶民には高嶺の花と諦めていたのだが、今や映画館に行けば1/10以下の料金で観られる時代となった。しかも幕間に出演者や裏方のインタビュー、練習風景など飽きさせない工夫が施され、初心者でも十分楽しめること請け合いである。題名すら知らなかった『ロベルト・デヴェリュー』では一女性として生きることを許されなかったエリザベス一世に心を重ね合わせ、感極まりブラボーと叫んでしまった。「生でないといかん」などと小林秀雄が墓場から苦言を呈しそうだが、映像作品だからといって侮れない。技術の進歩に感謝したい。今シーズンはバレエにも挑戦しようかと思っている。（安全性の母）

■はじめまして。前号よりあいみっく編集委員を務めることになりました。宜しくお願い致します。先日、上高地に行って来ました。雄大な景色に言葉を失うほど感動しましたが、もう一つびっくりしたことがありました。野生の猿の群れが人目を気にすることなく私達の目の前を通り過ぎたのです。上高地ではあちこちに野生動物への餌付け禁止の張り紙がしてあり、人間＝餌をくれるという認識が無い為、人を襲わないのだと思います。ここの猿たちが人を襲うことを学習しない為にも、餌付け禁止は守って欲しいです。また違う季節に上高地を訪れたいと思います。（ぴょん）

■寒さが厳しいこの季節、我が家の飼い猫の温かさが身にしみます。ふっくらした冬毛に変わった猫が布団に潜ってくると、湯たんぽで温められているようにポカポカしてきます。よく言われる事ですが、うちの猫も暖かい場所を探す名人です。人の側に寄ってきて暖を取る以外にも、デスクライトの下やテレビの側など、温度が高い場所なら狭くてもお構いなしで丸くなっています。床暖房は一番のお気に入りで、スイッチを入れた途端どこからともなく現れ、暖かくなる前からまどろむ準備を始めるほどです。毎年季節の変わり目になると、気温に合わせて快適な場所を探し出す動物の本能に感心しています。（しまこ）

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