あいみっく

38(4)　2017

CONTENTS

Editorial

医療費の適正化に向けて：EBPMへの転換 …… 佐藤 主光　83（1）

シリーズ感染症 7
　医薬品アクセス向上への製薬企業の貢献 …… 土屋　裕　84（2）

医学統計学シリーズ　第43回
　マルコフモデルによるモンテカルロシミュレーション …… 森實 敏夫　89（7）

連載　論文発表の倫理 ㊳
　論文発表から見たミスコンダクト …… 山崎 茂明　98（16）

「この人・この研究」
　第36回　山崎 寛之先生 …… 103（21）

特集　財団創設時からの思い出 ④ …… 高田 宜美　106（24）

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）

先日、旅先で出会った様々な赤、球団の赤、舞台照明の赤、神社の赤、そして血の赤。おだやかな中に、熱情のあるところでした。

あいみっく Vol.38-4

発行日　2017 年 12 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、高徳みゆき、小林恵美菜、藤嶋阿里子、逸見麻理子、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

医療費の適正化に向けて：EBPMへの転換

一橋大学政策大学院・経済学研究科 教授
佐藤 主光

社会の高齢化等に伴い医療費が増え続けている。国民医療費は40兆円を超えてきた。OECDHealth Statistics 2016によれば、我が国の総医療保険支出の対GDP比は11.2%と米国・スイスに続いて世界で3番目に高い水準になっている。日本の医療は国際的にみて安価なわけではない。国民皆保険を標榜する我が国の医療は社会保険料や公費によって支えられてきた。社会保険料も増加傾向にある。このため企業が賃金を上げても勤労者の手取り賃金が伸び悩む上、労働コストを高めることで雇用（特に正規雇用）にも悪影響を及ぼしている。他方、公費には税金と財政赤字が含まれる。「社会保障と税の一体改革」で決まっていた消費税率の引き上げが先延ばしされる中、医療費の増加は財政赤字の構造的要因となってきた。

このように医療は我が国にとって経済・財政問題である。政府は医療費＝単価＊数量の「適正化」に向けて、①薬価を含む診療報酬改定を通じた単価の抑制と②地域医療構造・医療費適正化計画による過剰受診・長期入院の是正を図ってきた。前者については来年が改定の年にあたる。介護報酬の改定の他、市町村国保の都道府県化、第3次医療費適正化計画の実施などが重なることから2018年は「惑星直列」とも称される。他方、数量の是正の一環として政府は（年齢構造などで）「説明できない」医療の地域間格差の「見える化」を進めている。受診率、平均在院日数、重複受診等の違いを明らかにすることで、自治体・医療関係者等による課題発見と是正に向けた誘因付けをするのが狙いだ。医療技術の「費用対効果」検証もようやく進んできた。

これらは実態（エビデンス）を把握して課題解決の取り組みに繋げるEBPM（Evidence based policy making）の一環である。政府は「EBPM推進の要となる機能を整備するとともに、政策、施策、事務事業の各段階のレビュー機能における取組を通じてEBPMの実践を進め、EBPM推進体制を構築する」（基本方針2017）方針を打ち出している。

医療政策は従前、「国民の命を守る」といった理念偏重だった。健康増進を含め政策の効果は検証の「結果」として導かれるよりも、「効果はあるに違いない」という楽観的な観測と希望の下で「前提」となって議論されてきた感がある。政策の理念が正しければ、その結果は問わないのも政策現場の伝統的なスタンスであったことも否めない。仮に効果をみるとしても、現場レベルの経験や感覚でもって議論される場面も少なくなかった。エビデンスを積み重ねることで政策効果の検証とその改善に繋げるのである。医療政策の見直しの為の政治的な合意形成をするにあたってもエビデンスが無ければ説得力に欠く。説得のためのEBPMでもあるわけだ。

医療を取り巻く経済・社会の状況は大きく変化してきた。日本経済の潜在成長率が低下（現行1%程度に）して、国の財政が悪化する中、医療制度の持続可能性を確保するためにも、理念からエビデンス（実態）、および政治力学から論理（ロジック）への政策形成の転換が欠かせない。

シリーズ 感染症 7

医薬品アクセス向上への製薬企業の貢献

土屋　裕
Yutaka Tsuchiya
エーザイ株式会社　取締役

1．はじめに ー ロンドン宣言5周年イベント

2012年1月30日、当社を含む世界製薬大手13社、ビル&メリンダ・ゲイツ財団（以下ゲイツ財団）、世界保健機関（World Health Organization, 以下WHO）、米国および英国政府、世界銀行、顧みられない熱帯病（Neglected Tropical Disease, 以下NTD）の蔓延国政府は、過去最大の国際官民パートナーシップを構築し、2020年までに10のNTDの制圧に向けて共闘していくという共同声明「ロンドン宣言」（London Declaration on Neglected Tropical Diseases）がなされ、本年4月18日に、その5周年イベントが開催されました。

この5年間で、製薬企業によるNTDs治療薬や予防薬の無償提供は史上最大規模となり、「ロンドン宣言」5周年の記念日である2017年1月30日に出荷準備がなされた1日当たりの薬剤数、総計2.07億錠は、ギネス世界記録として認定されました[1]。

また、本5周年イベントでは、リンパ系フィラリア症（LF）、トラコーマ、河川盲目症の制圧国が増え、アフリカ睡眠病やギニア虫感染症などは全世界での制圧達成に近づきつつある一方、いまだ制圧活動が開始されていない蔓延国や、制圧が遅れている地域・国が存在する状況が共有され、課題解決の加速に向けた一層の協働が必要なことが確認されました。

「Most medication donated in 24 hours」ギネス世界記録認定式

2．製薬企業のミッションと医薬品アクセス

研究開発型製薬企業の使命は、言うまでもなく革新的な新薬の創出により世界中の人々の健康と医療に貢献することです。しかし、優れた医薬品を世界中の患者様に届けるという医薬品アクセスへの取り組みは、従来の医薬品事業の中心であった先進国市場と、今後成長が予測される新興国・開発途上国市場では大きく異なっています。

グローバルに進展する高齢化や、新興国・開発途上国の経済成長により各国の疾病構造の類似化が急激に進んでおり、その結果、新興国・開発途上国においても先進国同様の慢性疾患の治療薬のニーズが高まっています。

一方、これらの国々では、先進国ではすでに制圧されたNTDなどの感染症が、いまだに大きな問題となっています。したがって、製薬産業は慢性疾患などの非感染性疾患治療剤とともに、NTDなどの感染症を根絶するための治療薬の開発、提供という、2つの異なるグローバルヘルスの課題に取り組んでいます。

3．医薬品アクセス向上への取り組み

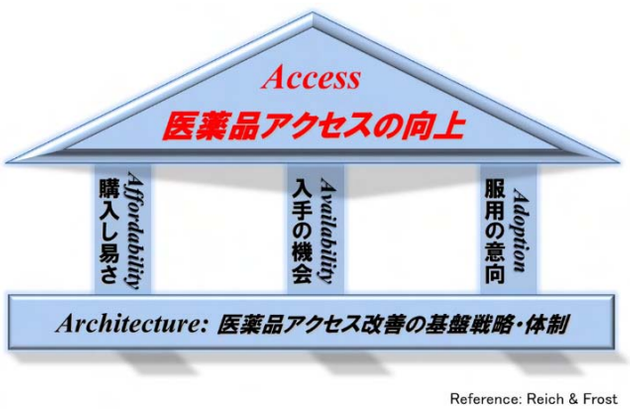
エーザイにおいては、新興国・開発途上国における医薬品アクセス向上の対策として、ReichとFrostにより提唱された4Aモデル[2]を基本として、さまざまな施策を推進しています。

4Aとは、医薬品のaffordability（購入し易さ：各国の社会、経済、医療環境に応じた価格設定）、availability（入手の機会：新薬開発や承認、病院や薬局での処方の機会）、adoption（服用の意向：疾患啓発、治療薬の情報提供と納得）と、これらを支えるarchitecture（制度・基盤・体制：社会保障制度、流通インフラ）であり、これらを確保することによって初めてアクセスの向上が可能となります。

そして、これらの4Aに関する施策の実行には、新興国・開発途上国の政府をはじめとする様々な関係機関との連携が必要であり、その連携方法も非感染症疾患と感染症疾患に対する治療薬で異なっています。

1）非感染性疾患における医薬品アクセス向上策

例えば、非感染性疾患の分野では、高齢化により発症頻度が上がる認知症に関して、疾患に関する理解を向上させるための疾患啓発活動をはじめ、メモリークリニック（物忘れ外来）の開設支援や、さらには、診断・ケアの教育プログラムなどを行っています。



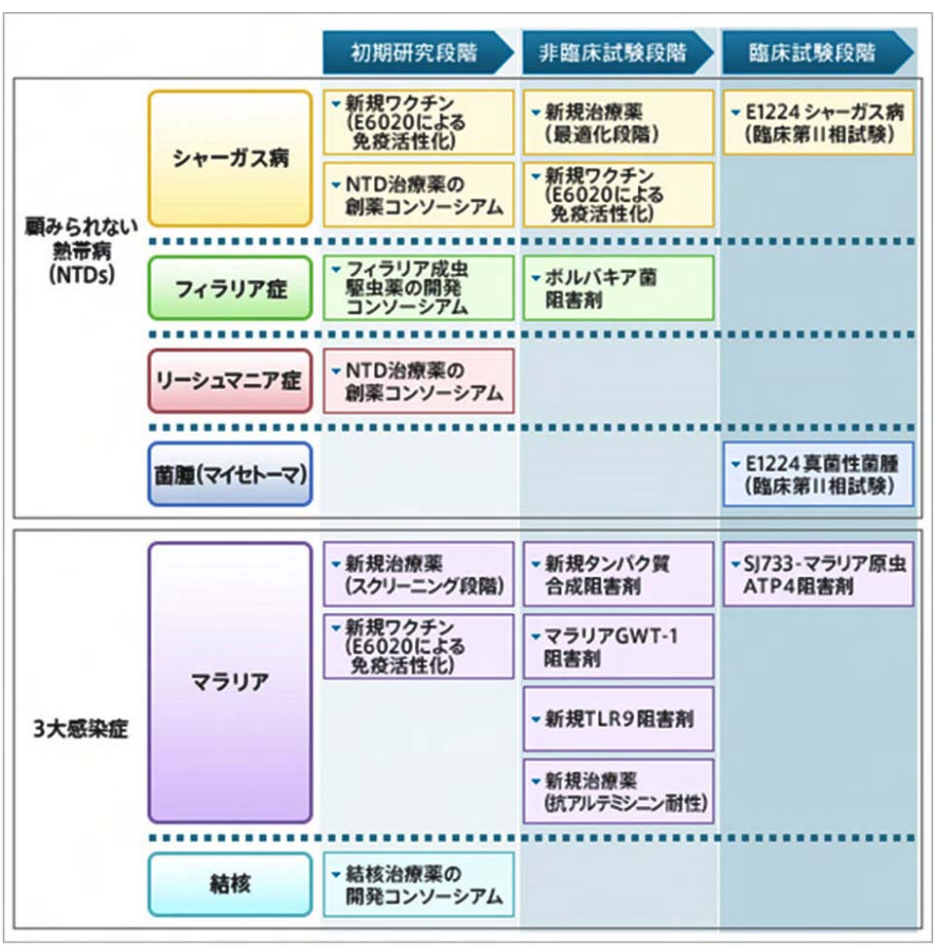
医薬品アクセスの 4A モデル

また、革新的な抗がん剤治療薬への医薬品アクセスの向上においては価格政策が重要な要素となってきます。エーザイの転移性乳がん治療剤については、患者様がその所得水準にかかわらず治療を受けられるように、所得に応じて全額負担から無償まで複数の負担価格額を設定する「所得段階的価格設定」を設けて、インド、香港、タイ、フィリピン等のアジアの国々で導入し抗がん剤への医薬品アクセスの改善に繋げています。

2）感染症治療薬開発における官民連携

一方、新興国・開発途上国における、HIV/エイズ、マラリア・結核などの3大感染症やNTDsなどの感染症の治療は、市場性などの課題などに加え、疾患専門性、開発の難しさなどにより、様々な関係組織との連携が活発になっています。例えばこれらの治療薬の臨床試験は実施国の医療システムにより、被験者のリクルートメント方法等も非感染性疾患の場合と大きく異なり、感染症の研究に多くの経験を持つ国際的な医薬品開発パートナー（Product Development Partners）との共同研究を積極的に推進しています。

エーザイでは多くの感染症治療剤開発プロジェクトを、初期探索研究段階からアカデミアや非営利研究開発団体と共同で進めており、特にシャーガス病や菌腫（マイセトーマ）、およびマラリアに対する開発品は臨床試験段階にあります[3]。



NTDs および 3 大感染症領域におけるエーザイの研究開発状況（2017 年 6 月現在）

3）医薬品アクセス向上を目指した持続可能なビジネスモデル

また、エーザイは新興国・開発途上国における医薬アクセス向上のための活動を、継続可能な取り組みとするため、CSR活動の枠を超えた長期的投資と捉えています。これらの国では、医薬品アクセスの問題が国民の疾患の治癒を妨げ、労働機会を奪い貧困を生むという負のスパイラルが存在しており、この改善は当該国の経済成長を促し、将来の医薬品市場の形成につながるという1つのビジネスモデルと考えています。

4．LF制圧に向けたエーザイのコミットメント

NTDsの1つ、リンパ系フィラリア症（LF）は、蚊を媒介してミクロフィラリアがヒトに感染する寄生虫症で、感染するとリンパ系機能が侵され身体障害が生じ、患者様の日常動作に影響を与え、労働力・生産力の低下の顕在的な理由の一つになっています。

WHOのNTDs制圧プログラムが開始された2007年において、一部の熱帯・亜熱帯の途上国や新興国を中心に世界72カ国にて約1億2000万人がフィラリアに感染し、約13億人の人々が感染リスクに晒されていました[4]。

1）WHOとの調印

エーザイは2010年、NTD制圧における日本の製薬企業とWHOとの初めてのパートナーシップとして、LF治療に必要な駆虫剤の一つである「ジエチルカルバマジンクエン酸塩」（DEC錠）を、2013～2020年の7年間で合計約22億錠を無償で提供する契約を締結しました。

さらに、2017年4月のロンドン宣言5周年イベントで、2020年以降もLF蔓延国における制圧が達成されるまで、継続的にDEC錠を提供することを発表しました。

2）バイザッグ工場での製造と供給

DEC錠の供給については、当社のインドのバイザッグ工場で製剤開発を行い、生物学的同等性試験なども実施し、2013年8月にWHOの事前認定（Prequalification）を取得して、DEC錠の製造承認を得ました。製薬企業がWHOによるNTD治療薬の事前認定を取得した世界初の事例です。

2013年10月より錠剤供給を開始し、2017年8月末までに計27カ国に約11億錠を提供しました。

3）社員による現地でのLF制圧活動

また、エーザイでは社員が、LF制圧に向けたさまざまな活動に直接参画しています。例えば、2013年より、バイザッグ工場近郊のLF 蔓延地域であったヤラダ村で、LFの原因となるフィラリアを媒介する蚊の繁殖を抑えるため、劣悪な衛生環境の改善およびインフラ整備の活動を行うほか、感染症のリスクや病気を予防する方法についての啓発活動の実施、さらにはDEC錠の集団投与への支援や、州保健局の実施するフィラリア感染の定点観察調査への協力などを行っています。その結果、これらの活動開始以降、今日（2017年8月時点）まで新たな感染者は発生していません。

5．ATM Index

医薬品アクセスがグローバルヘルスの大きな課題として注目を浴びるとともに、その改善のための製薬企業の活動に対して、医薬品アクセスへの貢献度として評価が行われるようになりました。

医薬品アクセスの改善をめざす国際的な非営利団体

土屋　裕
Yutaka Tsuchiya

Profile

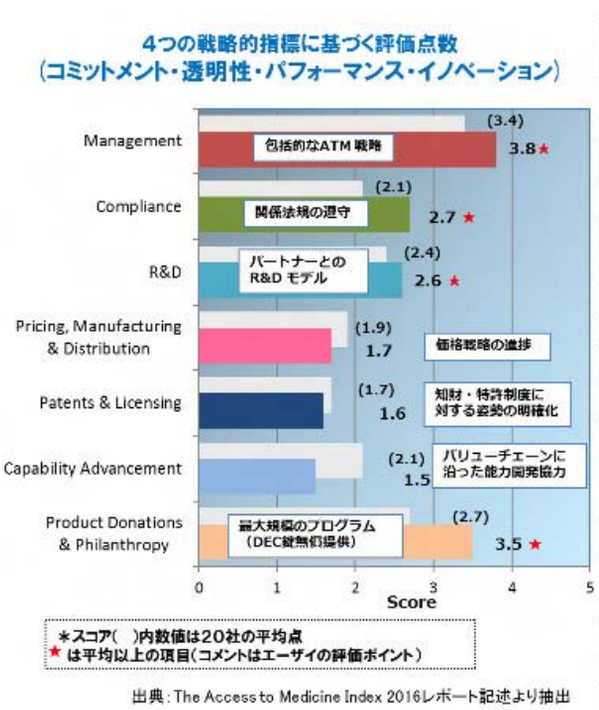
略歴

1975 年、北海道大学薬学部卒業後、エーザイ株式会社研究開発本部に入社、創薬研究に従事。1990 年より英国ロンドン研究所の設立、1996 年より米国販売子会社Eisai Inc.の Vice President として新製品発売を推進。1998 年帰国、研究開発本部・研開調整部長、臨研企画部長を歴任。2004 年より、欧州本社Eisai Europe Ltd.（英国ロンドン）社長として欧州医薬品事業を統括。2005 年、欧州事業担当執行役就任。2009 年帰国後、信頼性保証・環境安全担当執行役、2010 年、常務執行役、2011 年、専務執行役を経て、2012 年、代表執行役専務・パブリックアフェアーズ・ガバメントリレーションズ担当に就任。2013 年、代表執行役副社長・医療政策担当、2014 年、代表執行役・医療政策 兼 グローバル バリュー&アクセス 兼 中国事業担当を歴任後、2017 年 6 月、取締役に就任（現在に至る）。この間、2011 年より 2013 年まで内閣官房医療イノベーション推進室次長、2013 年より 2016 年まで中央社会保険医療協議会専門委員を歴任。

である「医薬品アクセス財団」（Access to Medicine Foundation　拠点オランダ）が、2008年以来2年毎に、7つの要素を4つの指標で評価してATMインデックスとして、開発途上国・新興国の医薬品アクセス問題に先進的に取り組むグローバル大手製薬企業20社について評価を行っています。

当社は2016年11月発表の評価結果において11位にランキングされており、医薬品アクセスを推進する「マネジメント体制」、「コンプライアンス」、「新薬開発」および「医薬品の寄付や慈善活動」の4つのカテゴリーにおいて、調査対象のグローバル大手製薬企業20社の平均を上回る評価を得ました[5]。

WHO との契約による DEC 錠供給予定国と供給状況（2017 年 8 月末現在）



2012	2014	2016	Ranking
GSK	GSK	GSK	1
J&J	Novo Nordisk	J&J	2
Sanofi	J&J	Novartis	3
MSD	Novartis	Merck KGaA	4
Gilead	Gilead	MSD	5
Novo Nordisk	Merck KGaA	Sanofi	6
Novartis	MSD	AstraZeneca	7
Merck KGaA	Sanofi	Gilead	8
Bayer	Abbvie	Abbvie	9
Roche	Bayer	Novo Nordisk	10
Pfizer	Eisai	Eisai	11
Bristol-Myers Squibb	Roche	Bayer	12
Abbvie	Bristol-Myers Squibb	Bristol-Myers Squibb	13
Eli Lilly	Boehringer Ingelheim	Pfizer	14
Eisai	AstraZeneca	Takeda	15
AstraZeneca	Pfizer	Boehringer Ingelheim	16
Boehringer Ingelheim	Eli Lilly	Eli Lilly	17
Takeda	Astellas	Daiichi Sankyo	18
Daiichi Sankyo	Daiichi Sankyo	Roche	19
Astellas	Takeda	Astellas	20

ATM Index 2016（医薬品アクセス貢献度）

6．今後の活動内容

当社は、新興国・開発途上国の医薬品アクセスの向上に対し、高齢化に伴いグローバルに増加する癌や認知症などの非感染性疾患とともに、新興国・開発途上国特有の感染症疾患に対しても新薬を開発し供給することを目指しています。後者では、開発段階からのパートナーシップを積極的に活用しています。

製薬産業は、その創薬力と技術力で、先進国・途上国を問わず、世界中の患者様の健康・福祉に貢献することが期待されています。特に、新興国や開発途上国における医薬品アクセスの向上という社会課題の解決に取り組むことで、社会における企業としての持続可能性と企業価値の向上に繋がると考えています。

文献・参考情報

1) ウェブページ；ギネス世界記録、24時間以内に医薬品を寄付した最多数～「顧みられない熱帯病（NTD）」の撲滅を目指して
http://www.guinnessworldrecords.jp/news/2017/5/uniting-to-combat-ntds-program-tackles-infectious-diseases-with-new-world-record-jp
2) Laura J. Frost & Michael R. Reich, Access, Harvard Center for Population and Development Studies, 2008.
3) ウェブページ；エーザイ株式会社医薬品アクセス
http://www.eisai.co.jp/company/atm/approach/02.html
4) Control of Neglected Tropical Diseases, Peter J. Hotez et al. N Engl J Med 2007; 357:1018-1027
5) ウェブページ；ATM Index 2016
https://accesstomedicineindex.org/media/atmi/Access-to-Medicine-Index-2016.pdf

マルコフモデルによるモンテカルロシミュレーション

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

Helfand MとChang Sは2016年に発表されたAgency for Healthcare Research and Quality（AHRQ）の比較効果研究Comparative Effectiveness Research (CER)のレビューに関する医療技術評価におけるモデル化とシミュレーションを主題とした方法論ガイドの報告書[1]の前文で次のように述べている。

「決断モデルあるいはシミュレーションとともにメタアナリシスを用いる場合は、バイアスリスクあるいは質の評価を、報告されているエフェクトサイズに統合するため、定量的バイアス調整を用いることを基本的に推奨する。（中略）もし、研究者の本当の信念が調整は必要ないという場合（調整因子が1.0であるというような場合）、その判断を伝えることが重要である。重要なことは、曖昧な定性的なステートメントを用いる代わりに推定値に対する我々の確信度に関して透明性を確保することである。」

前回紹介した決定木は後述するように決断モデルのひとつであるが、効用値の計算における各パラメータに値を設定する際に一定の分布を想定し、不確実性を持たせ、確率的感度分析を行うことができる。システマティックレビューで得られた効果推定値を定量的にバイアスで調整しないと、えられた効用値の不確実性を確率的感度分析に反映させることは困難になる。したがって、メタアナリシスの結果を決断モデルあるいはシミュレーションに用いる場合は、定量的バイアス調整を用いるというHelfand MとChang Sの推奨は論理的に正しい帰結といえる。

本シリーズの第36回[2]と第40回[3]でTurner R[4]らのモデルに基づくバイアスによる効果指標の定量的調整の実際的な方法について紹介した。Turner Rらのモデルは、バイアス効果の大きさ、方向性だけでなく、不確実性も取り込んで効果推定値を調整するので、バイアスが不確実性を増大させるとしか判定できない場合でも、対処が可能である。まだ理論的な根拠しかないが、バイアスリスクとして評価する場合と、定量的にバイアスによる効果推定値の調整を行うのでは、後者の方が、判定エラーが少なくなる可能性があると著者は考えている。現時点では、Helfand MとChang Sの推奨はほとんど実現されていないが、今後の方向性を示していると考えられる。

もし、定量的バイアス調整が行われれば、次のステップは決断分析Decision analysisとなる。現在までのところ、決断分析のために、表1に示すようないくつかの決断モデルが開発されている[5]。

表1　決断モデル Decision model

モデルタイプ	一般的な記述	最適の決断
決定木 Decision tree	固定した時間軸でイベントのリスクと自然状態を図示する。	関連した時間軸が短く固定されている介入。
状態遷移モデル（コホート）State-transition model, cohort	時間の中で一組の健康状態を通じて仮想の個人のコホートをシミュレートする。	長い時間軸上のリスクおよび再発イベントを含む疾患あるいは健康状態のための介入のモデル化。
マイクロシミュレーション（個人）モデル Microsimulation (individual) model	一度にひとりの個人をシミュレートする；個人の過去の健康状態をたどり将来のイベントリスクをモデル化する。	状態遷移モデルでは過剰に複雑な数の健康状態を必要とする場合複雑な疾患プロセスのモデル化。
動的伝染モデル Dynamic transition models	個人間の相互作用と疾患の伝播をシミュレートする微分方程式のシステム。	疾患の伝染性が重要な、ワクチンのような伝染病に対する介入のモデル化。
動的シミュレーションモデル Dynamic simulation models	個人間の相互作用とともに医療保健制度の中で一度に一人の個人をシミュレートする。	代替可能な医療保健システムの評価（例えば、作業の流れ、要員確保、システムレベルでの最適な資源の配分）。

この分類は、Kuntz Kらの報告[6]に基づいてNeumann PJらが改変したものである。Kuntz Kらのオリジナルでは、状態遷移モデル（コホート）State-transition model, cohortをマルコフ（コホート）モデルMarkov (cohort) model、動的伝染モデル Dynamic transition modelsを動的モデル Dynamic modelと呼んでいるが、同じものである。

今回は、マルコフモデルをモンテカルロシミュレーションで解析するRスクリプトを作成した。

乳癌のマルコフモデルの仮想例

この乳癌のマルコフモデルは、Sox HC ら[7]の著書およびNeumann PJらの著書に取り上げられている仮想の例である。

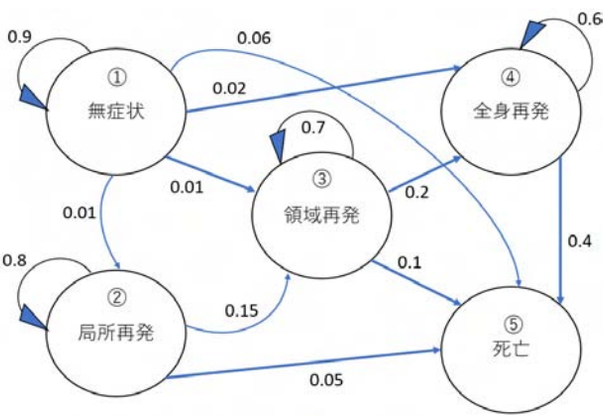


図1　乳癌のマルコフモデルの一例

マルコフモデルは、個人の将来を異なる健康状態へ一定の確率で遷移していくことで表す。図1では○が状態を表し、それらを結んだ矢印が、遷移を表し、数値はその遷移が起きる確率を表す。

ひとつの状態に進むにはいくつかの経路があるが、いったんその状態に移動すると、どの経路であったかは無視され、その状態から次の状態へ一定の確率で遷移する。これはいわゆるマルコフ連鎖の前提条件である。

一定の期間＝時間の長さで遷移が発生する。この例では、3か月ごとに遷移が発生し、その状態に残るか、他の状態へ進むかが確率的（stochastic または probabilistic）に決まる。したがって、個人が3か月ごとにある経過をたどって最終的に死亡に至る。

死亡に至ると、そのまま死亡に残る確率が1なので、それ以上時間が経過しても別の状態へ遷移することはない。

このように、決定木と比べると、マルコフモデルでは時間経過の中で生起するイベントを取り扱うことができるので、慢性疾患の経過をモデル化し、予後の推定などを行うことができる。

マルコフモデルを臨床決断に用いる場合には、ある介入を受ける場合と対照の場合で、遷移確率が異なり、平均生存期間に差があり、それぞれの状態におけるQuality of Life, QOLを設定して、全体としてのQuality-adjusted life years, QALYに差があるかを解析することができる。さらに各状態における費用を設定して死亡までの費用を積算し、費用対効果分析Cost-effectiveness analysis, CEAを行い、Incremental cost-effectiveness ratio, ICERを求めることに用いることもできる。

図1のように各状態とそれらの間の遷移確率が設定されると、これらの値からコホートすなわち集団としての平均生存期間あるいは平均余命を直接計算することが可能である。各状態iに残る確率をP_iとするとその状態にとどまる期間は$1/(1 - P_i)$で算出される。④の状態から平均生存期間を順次計算し、各状態から出ていく分を加算することで、①の状態からの平均生存期間は以下のように、35.6か月と算出される。なお1サイクルが3か月なので、3を掛け算している。計算法の詳細および数学的証明については、Cox PJらの著書を参照されたい。

④ 3 x 1/(1 – 0.6) = 7.5 ヶ月
③ 3 x 1/(1 – 0.7) + 7.5 x 0.2/(0.2 + 0.1) = 15
② 3 x 1/(1 – 0.8) + 15 x 0.15/(0.15 + 0.05) = 26.3
① 3 x 1/(1 – 0.9) + 7.5 x 0.02/(0.01 + 0.01 + 0.06 + 0.02) + 15 x 0.01/(0.01 + 0.01 + 0.06 + 0.02) + 26.3 x 0.01/(0.01 + 0.01 + 0.06 + 0.02) = 35.6 ヶ月（35.625）

また、異なる期間のイベント確率がわかっている場合、マルコフモデルに必要な一定期間のイベント確率を計算するには以下の式を用いることができる[8]。lnは自然対数[1]。expはエクスポネンシャルすなわち自然対数の底eをその値で累乗した値である。

r_t 時間tのイベント率
p_t 時間tのイベント確率
$p_t = 1 - \exp(-r_t)$
$r_t = -\ln(1 - p_t)$
時間mのイベント確率 $p_m = 1 - \exp(-r_t * m/t)$

たとえば、1年サイクルで考えた場合で、1年後の生存率が0.75の場合、死亡確率は0.25である。1年後の死亡率は-ln(1 - 0.25)=0.288となる。半年のサイクルにする場合、半年後の死亡率は0.288*0.5/1=0.144となる。半年サイクルの死亡確率は1 - exp(-0.144)=0.234となる。この例の場合、1年間で死亡というイベントが起きない確率は1-0.25＝0.75である。半年で2つに分割すると、最初の半年をイベント無しで過ごす確率と次の半年をイベント無しで過ごす確率を掛け算した値が、0.75になる様にする必要がある。0.75の平方根は0.856でその自然対数は-0.144である。イベント無しの確率1 - p_tの対数は時間の長さで細分化して、それぞれのエクスポネンシャルを求めると、対数上では加算することが、エクスポネンシャル

[1] Microsoft Excelではln()が自然対数を計算する関数、Rではlog()である。エクスポネンシャルはいずれもexp()である。

では掛け算することになるので、指数関数の生存のモデルに適合することになる。

研究からt時間での生存確率や発症確率の値が得られるような場合に、これらの式を用いて、マルコフモデルの一つのサイクルの時間mの確率を求めることができる。

ここで述べたイベント率は指数関数を用いた生存分析のハザード率hazard rateに相当する。t時間における生存確率S(t)=exp(-λt)で表され、λがハザード率である。上記の$p_t = 1 - exp(-r_t)$で表されるイベント確率は死亡というイベントが生起する確率なので、生存確率は$1 - p_t = exp(-r_t)$となり、全く同じことを表している。ハザード率は単位時間の期間での死亡というイベントが起きない確率すなわち生存確率の自然対数の値を負にしたものである。負の値にすることで、値が大きいほど時間経過の中で死亡が早く起き、ハザードを表すことができる。また、例えば3単位時間後の生存確率はλ+λ+λ=3λと加算してからエクスポネンシャルを求めて計算できるようになる。したがって、マルコフモデルは生存分析と同じ考え方に基づいていることがわかる。

モンテカルロシミュレーションによる解析

マルコフモデルも状態の数が多くなると計算が複雑になるが、もう一つのアプローチがモンテカルロシミュレーションである。モンテカルロシミュレーションを行うためには、遷移確率を表形式でまとめる必要がある。

図1の遷移確率を表形式にしたのが表2の確率マトリックスProbability matrixである。Excelでこのような形式でデータを用意する。

左側の状態の列が現在の状態を示し、そこから右側のセルに書かれている確率で、1行目の各状態へ遷移することを示している。

表2　確率マトリックス

乳癌		無症状	局所再発	領域再発	全身再発	死亡
状態		1	2	3	4	5
無症状	1	0.9	0.01	0.01	0.02	0.06
局所再発	2	0	0.8	0.15	0	0.05
領域再発	3	0	0	0.7	0.2	0.1
全身再発	4	0	0	0	0.6	0.4
死亡	5	0	0	0	0	1

Rではrmultinom( )関数が多項分布からのランダムサンプリングのために用意されている。たとえば、現在の状態が無症状の場合の遷移確率を変数p1に設定し、以下のようにスクリプトを実行すると、100症例でこれらの確率で起きる事象が起きた症例数が得られる。確率的に起きる事象をシミュレートするので、10回の試行で得られる値は少しずつ異なる。

```
p1=c(0.9,0.01,0.01,0.02,0.06)
rmultinom(n=10,size=100,prob=p1)
```

```
> p1=c(0.9,0.01,0.01,0.02,0.06)
> rmultinom(n=10,size=100,prob=p1)
     [,1] [,2] [,3] [,4] [,5] [,6] [,7] [,8] [,9] [,10]
[1,]   88   93   91   94   87   97   90   87   93    88
[2,]    2    0    0    1    1    0    0    0    0     0
[3,]    1    2    0    0    2    0    2    4    0     2
[4,]    1    2    0    0    0    1    2    2    3     2
[5,]    8    3    9    5   10    2    6    7    4     8
```

ひとつの症例がどのように遷移していくかを示すには、n=1、size=1に設定し、probにその時点での状態に基づく確率を順次設定して、必要なサイクル分繰り返すとひとつの症例の推移がサンプリングできる。なお、probに設定する確率が2つの場合は二項分布に相当して、例えば、rs=rbinom(n=10,size=100,prob=0.9)のrsとrm= =rmultinom(n=10,size=100,prob=c(0.9,0.1))の結果でrm[1,]とはランダムサンプリングという意味では同じことになる。

たとえば、rmultinom( )関数を用いて、以下のスクリプトを実行すると1回の試行の結果が示される。

```
p1=c(0.9,0.01,0.01,0.02,0.06)
rmultinom(n=1,size=1,prob=p1)
```

```
> p1=c(0.9,0.01,0.01,0.02,0.06)
> rmultinom(n=1,size=1,prob=p1)
     [,1]
[1,]    1
[2,]    0
[3,]    0
[4,]    0
[5,]    0
```

1番目の状態が起きる確率が0.9と最も大きいので、1行目が1で2行目から3行目は0となる確率が一番高く、実際そのような結果が得られている。繰り返していくと、4，5行目など他の行が1になる場合も出てくる。

それでは、上記の確率マトリックスのデータを読み込んで、rmultinom( )関数によるランダムサンプリングを設定した回数繰り返し、結果を変数resに格納するスクリプトを書いてみよう。Excelで用意したデータの上記のシェードを付けた部分を選択してコピー操作を行い、Rで以下のスクリプトを実行する。なお、Excelでデータを用意する際は各行の確率の合計は1になる必要がある。また、0の部分は空欄のままでも構わない。

```
####Markov model#####
#必要なパッケージのインストールを確認し、未インストールの場合インストールを行う。（1行を実行）。
packneed=c("ggplot2","tcltk2");current=installed.packages();addpack=setdiff(packneed,rownames(current));url="https://cran.ism.ac.jp/";if(length(addpack) >0){install.packages(addpack,repos=url)};if(length(addpack)==0){print("Already installed.")}
#必要なパッケージの読み込み。→通常ここから実行開始。
library("tcltk2")
library(ggplot2)
```

```
#作成したCSVファイルを保存する場合、フォルダ（ディレクトリ）を指定。
paths=tk_choose.dir(default="",caption="#1  Select a folder to save data files")
paths=paste(paths,"/",sep="")
setwd(paths)
#---------------------------------------------
#データの読み込み。
#クリップボード経由。
#必要な場合、各状態の名称（Excelのひとつのカラム）。
exdat=read.delim("clipboard",sep="\t",header=FALSE)
ylabe=as.vector(exdat[,1])
#保存したCSVファイルを読み込む場合。変数exdatに格納。
filnam=tclvalue(tkgetOpenFile(filetypes = "{ {CSV Files} {.csv} } { {All Files} * }"));if(filnam==""){tkmessageBox(message = "No file was selected!")}else{exdat=read.csv(filnam,header=FALSE)}
#遷移確率マトリックスのデータをクリップボード経由で読み込む。
exdat=read.delim("clipboard",sep="\t",header=FALSE)
#クリップボード経由でExcelのデータを変数exdatに格納する。
otrp=exdat      #変数trpにデータをコピーする。
altn=ncol(otrp)      #列数=状態の数を変数altnに格納する。
otrp[is.na(otrp)]=0      #NAのセルを0に置き換える。
#Matrix one:      #確率マトリックスを作成trp1。
nam=paste("trp",1,sep="")
assign(nam,otrp)
#シミュレートしたい例数とサイクル数。
num=100      #シミュレートしたい例数。
cyc=60      #サイクル数。
cunit=3      #1サイクルの時間。
cname="Months"      #時間の単位："Days" "Weeks" "Years"など。
#一つの確率マトリックスしか参照しない場合（遷移確率がすべてのサイクルで一定）trp1を参照する。.
bndy=rep(1,cyc)
#---------------------------------------------
#解析の実行:
#nはイベントの起きる回数,sizeは試行回数。
#n=1, size=1は試行回数1回でどれかのイベントが1回起きることになる。
res=matrix(rep(NA,num*cyc),nrow=num,ncol=cyc)
#結果を格納するマトリックス変数の作成。
for(j in 1:num)      #例数分以下を実行。
{
for(i in 1:cyc)      #1例ずつサイクル数分以下を実行。
{
nam=paste("trp",bndy[i],sep="")      #参照する確率マトリックスの変数名。
trp=get(toString(nam))      #参照した確率マトリックスのデータを変数trpに格納。
if(i==1)      #1回目のサイクルで参照する確率マトリックス。
{
tr=rmultinom(n=1,size=1,prob=trp[1,])      #確率マトリックスの1行目の（状態1に対する）確率の値を用いる。
}
if(i>1)      #2回目のサイクル以降は一つ前の状態に対応した確率（trpのその状態の数の行）を参照する。
{
tr=rmultinom(n=1,size=1,prob=trp[res[j,i-1],])
}
for(k in 1:altn)
{
if(tr[k]==1)      #多項分布からのランダムサンプルで変数trのベクトルのどれかが1になっているので、その順番が遷移する状態の番号になる。
{
res[j,i]=k
break      #残りは0なので繰り返しループから出る。
}
}
}
}
#-------------------------------------
```

これで、変数resには1例ごとの状態の遷移を示す1～5の値が格納される。変数resの5～10行目を示すと以下の様になっていた。

```
> res[5:10,]
     [,1] [,2] [,3] [,4] [,5] [,6] [,7] [,8] [,9] [,10] [,11] [,12] [,13] [,14] [,15] [,16] [,17] [,18]
[1,]    1    1    1    1    1    1    1    4    5     5     5     5     5     5     5     5     5     5
[2,]    1    1    1    1    1    1    1    1    1     1     1     1     1     1     4     4     4     4
[3,]    1    1    1    1    1    1    1    1    1     1     1     1     1     1     1     1     1     1
[4,]    1    1    1    1    1    1    1    1    1     3     4     5     5     5     5     5     5     5
[5,]    1    1    1    1    1    1    1    1    1     1     1     1     1     1     1     1     1     1
[6,]    1    5    5    5    5    5    5    5    5     5     5     5     5     5     5     5     5     5
     [,19] [,20] [,21] [,22] [,23] [,24] [,25] [,26] [,27] [,28] [,29] [,30] [,31] [,32] [,33] [,34] [,35]
[1,]     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5
[2,]     4     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5
[3,]     1     1     1     1     1     1     1     1     5     5     5     5     5     5     5     5     5
[4,]     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5
[5,]     1     1     1     1     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5
[6,]     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5     5
```

1行が1症例に相当する。変数resには100症例分の結果が格納されている。たとえば、5番目の例に相当する[1,]の行を見ると、8サイクル目で状態4に遷移し、9サイクル目で状態5に遷移すなわち死亡に至ることがわかる。各症例の状態の遷移は確率マトリックスの値に従って、起きるので、1例ごとに違う遷移過程となるが全体としては、確率マトリックスに従った結果となる。

それでは、最後の状態5までのサイクル数を読み出し、各症例の生存期間を計算し、Kaplan-Meier生存分析を行ってみよう。以下の例では最後の状態すなわち死亡の状態までの期間を計算しているが、変数ennに途中の状態の番号を設定することもできる。たとえば、4を設定すると全身再発までの期間を計算できる。

```
#-----------------------------------------------------
#最後の状態までのサイクル数および時間を計算する：
enn=altn　　#最後の状態の番号。
unit=cunit　　#1サイクルの長さ。
maxlen=cyc*unit　　#最後のサイクルまで状態1の場合の時間。
sur=matrix(rep(1,num*2),nrow=num,ncol=2)
#結果を格納する変数（マトリックス）。
sur=as.data.frame(sur)　　#マトリックスをデータフレームに変換。
sur[,1]=maxlen　　#最後のサイクルで死亡に到達しない場合の期間の値を全例に設定。
sur[,2]=1　　#アウトカムは全例に1を設定。打ち切りは1死亡は2にする。
for(j in 1:num)
{　　#例数分の繰り返し。
for(i in 1:cyc)
{
if(res[j,i]==enn)
{
sur[j,1]=i*unit
sur[j,2]=2
break
}
}
}
colnames(sur)=c("time","event")　　#列名の設定。
mean(sur$time)　　#最後の状態までの時間の平均値。
le=sur$time/12　　#年に変換
mean(le)
dev.new();hist(le,border= "blue",xlim=c(0,20))
#平均生存年のヒストグラム。
#Kaplan-Meier生存分析を行う場合：
library("survival")　　#survivalパッケージの読み込み。
kp=survfit(Surv(time,event==2)~1,data=surd)
#Kaplan-Meier生存分析。
dev.new();plot(kp,xlab="Months",ylab="Cumulative survival rate")　#生存曲線のプロット。
```

結果は図2の通りである。

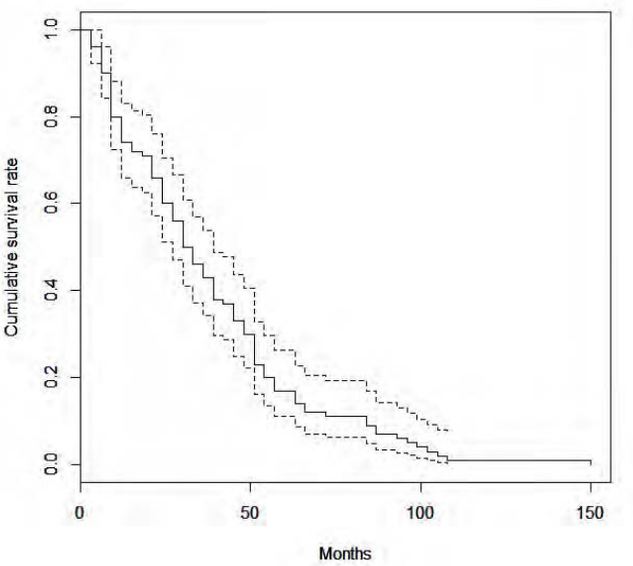


図2
ひとつの100例のシミュレーション結果にKaplan-Meier生存分析を適用した結果。点線は95%信頼区間。

また、各例の遷移を折れ線グラフで表してみよう。以下のスクリプトで折れ線グラフのプロットに必要な形式に変換し、変数tresに格納する。

```
#-------------------------------------
#resからggplot2を用いたグラフ作成用のデータフレームを作成する。Y軸が状態番号、X軸がサイクル数。ひとつのSubjectにcyc分の行のデータを作成する。
tres=matrix(rep(NA,num*cyc*3),nrow=num*cyc,ncol=3)　　#結果を格納するマトリックス変数を作成する。
colnames(tres)=c("Subject","Cycle","State")
#列名を設定する。
for(j in 1:nrow(res))
{
for(i in 1:ncol(res))
{
tres[(j-1)*cyc+i,1]=j
tres[(j-1)*cyc+i,2]=i
tres[(j-1)*cyc+i,3]=res[j,i]
}
}
tres=data.frame(tres)　　#マトリックスをデータフレームに変換。
#-------------------------------------
```

続いて、以下のスクリプトを実行して、パッケージggplot2を用いてグラフを作成する。

```
#plot all cases in lines (line jitter).
dev.new();(graph1=ggplot(data=tres,aes(x=Cycle,y=State,colour=Subject,group=Subject))+scale_x_continuous(breaks=seq(1,cyc,1))+scale_y_continuous(breaks=seq(0,altn,1))+geom_line(aes(y= jitter(State, 1), x= jitter(Cycle, 1),group=Subject, col=Subject))+geom_point()+theme(legend.position="none"))
```

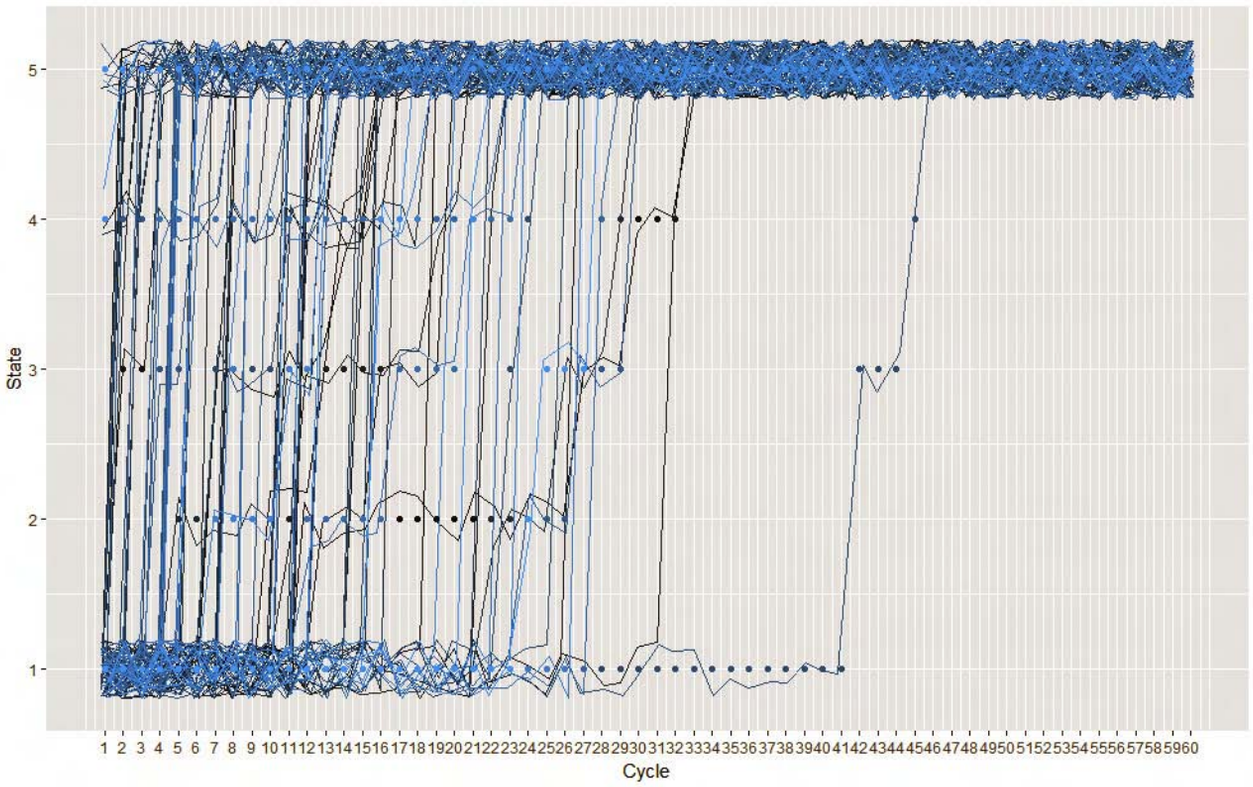


図３　100 例のシミュレーション結果から症例ごとの推移を折れ線で表示したグラフ

結果は図3の通りである。

状態1が一番下にあるが、そこから次第に上の2，3，4，5へと線が分かれていき、最後は生存が1例だけになっていることがわかる。ひとつの線がひとつの症例の遷移を表す。サイクル数を60と大きめに設定したので、全例が状態5すなわち死亡まで到達している。

平均生存期間（平均余命）の分布

100症例分の遷移をシミュレートしたので、同じ操作を繰り返すと、毎回少しずつ異なる結果が得られることになる。forループを用いて、上記のスクリプトを1000回繰り返し、平均生存期間の1000個の値を変数timetoendに格納し、それの分布をヒストグラムで表示したのが図4である。平均生存期間は35.12993ヶ月、標準偏差 2.974467となった。上記の理論的な式に基づき計算した値とほぼ同じ値が得られた。

また、サイクル数を1万に設定して平均生存期間を算出したところ35.0748、さらに10万に設定すると35.21964となった。

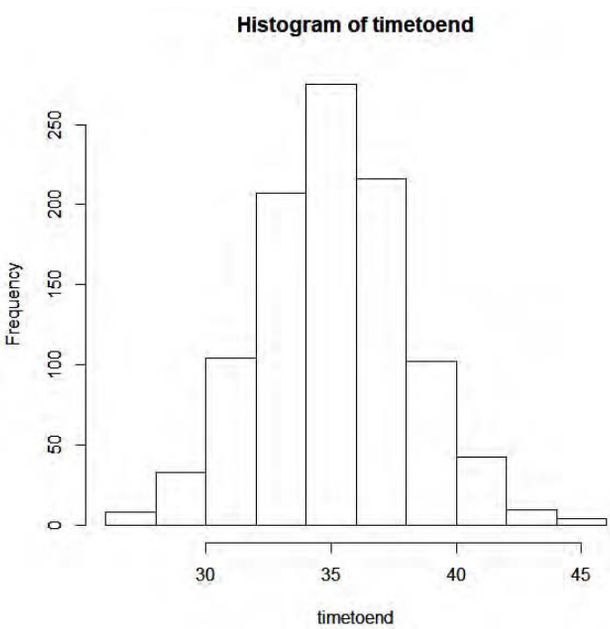


図４　100 例のシミュレーションでの平均生存期間の分布
1000 回のシミュレーション結果をヒストグラムで示す

QOLの設定とQuality-adjusted life expectancy QALEの計算

Excel で表３のようなデータを用意する。効用値UtilityはQOLを0〜1までの数値として表したものである。通常死亡は0、完全な健康状態は1.0で、健康が損なわれた程度に応じて、これらの中間の値を設定す

表３　各状態の効用値 Utility の設定

状態	Utility
無症状	0.95
局所再発	0.8
領域再発	0.6
全身再発	0.2
死亡	0

る。QOLの測定方法には、Standard gamble (SG)、Time-trade off (TTO)、Visual analog scale (VAS)、Multi-attribute preference-based measuresなどさまざまな方法が開発されているが詳細は成書を参照されたい。ここで用いる値は著者のPreferenceに基づいた値であり、汎用性があるものではない。

シェードを付けたセル範囲を選択し、コピー操作を行い、以下のスクリプトを実行する。

```
#####-------------------------------------------------
#状態ごとに設定した効用値（QOL)のデータを読み込む(状態、効用値の2列）。
qol=read.delim("clipboard",sep="¥t",header=FALSE)
#効用値の値を読み込む。
qol=as.vector(qol[,2])　　#2列目の効用値の値を変数qolに格納。
#シミュレートした個々の例の効用値（QOL)で重みづけした生存期間を計算。
qale=rep(NA,num)　　#効用値で重みづけした値の各サイクルの値の合計値を症例数分格納するベクトル変数。
for(j in 1:nrow(res))
{
qle=0　　#症例ごとの合計値をいったん0に戻す。
for(i in 1:cyc)
{
qle=qle+qol[res[j,i]]　　#状態の番号で参照した効用値を加算していく。
}
qale[j]=qle　　#ひとつの行（ひとつの症例）の全サイクルの合計値を変数qaleの該当するセルに格納。
}
yqale=qale*cunit/12　　#3か月単位なので年単位に直す。
mean(yqale)

dev.new()
par(mfrow=c(2,1))
hist(le,breaks=seq(0,30,1),border="blue",xlim=c(0,30),ylim=c(0,0.4),probability=TRUE,main="Life expectancy (LE)",xlab="Years")
hist(yqale,breaks=seq(0,30,1),border="red",xlim=c(0,30),ylim=c(0,0.4),probability=TRUE,main="Quality-adjusted life expectancy (QALE)",xlab="Years")
```

上記のスクリプトでnumを10000に設定し、1万症例分のシミュレーションを行ってから、QALEを計算した結果は平均値2.3876年であり、QOLで重みづけする前の余命の平均値2.9336より短縮した。

両者をヒストグラムで表すと、図5の通りである。全体に余命が短くなっている。

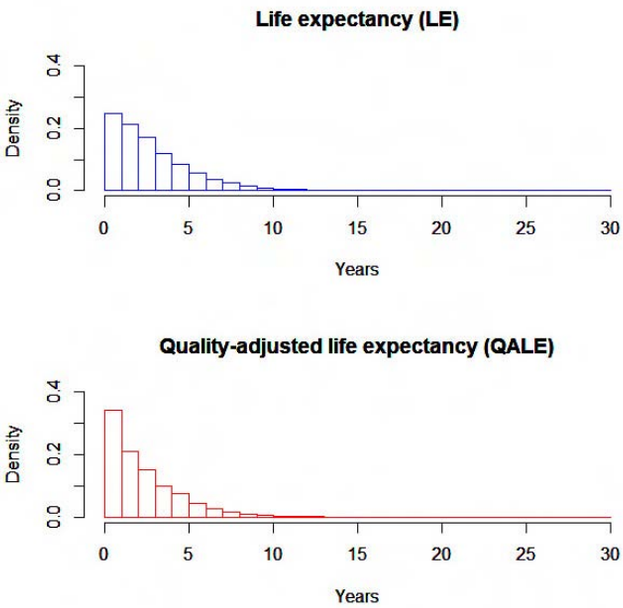


図5　Life expectancy と Quality-adjusted life expectancy

介入の効果をシミュレートする

それでは、仮想の介入により、遷移確率が表4に示すように、生存が改善することが期待される場合の解析を同様に行ってみよう。

表4　仮想の介入による遷移確率

乳癌		無症状	局所再発	領域再発	全身再発	死亡
状態		1	2	3	4	5
無症状	1	0.92	0.04	0.02	0.01	0.01
局所再発	2	0	0.85	0.12	0	0.03
領域再発	3	0	0	0.8	0.15	0.05
全身再発	4	0	0	0	0.7	0.3
死亡	5	0	0	0	0	1

10000例で、全例が死亡に到達するようにサイクル数を120に増やしてシミュレーションを行った。最後のサイクルが1の例がどれくらいあるかを次のスクリプトで確認すると0であった。

```
kazu=0
for(i in 1:num)
{
if(res[i,cyc]==1)
{
kazu=kazu+1
}
}
kazu
```

その上で、余命とQALEの分布を解析した。その結果は図6の通りである。

図6
介入があった場合のLife expectancyとQuality-adjusted life expectancy

QALEの平均値は3.9813年で、QOLで重みづけする前の余命の平均値は5.2541年であった。上記の介入がない場合と比べると、平均余命延長Average duration of life gained (ADLG)はQOLで重みづけしない場合2.3205年、重みづけした場合は1.5937年となった。後者はこの介入によるQuality-adjusted life years QALYに相当する。

介入のある場合と無い場合の100例でのシミュレーションの生存曲線のひとつの例を95%信頼区間とともに図7に示す。介入により明らかに生存が延長することがわかる。

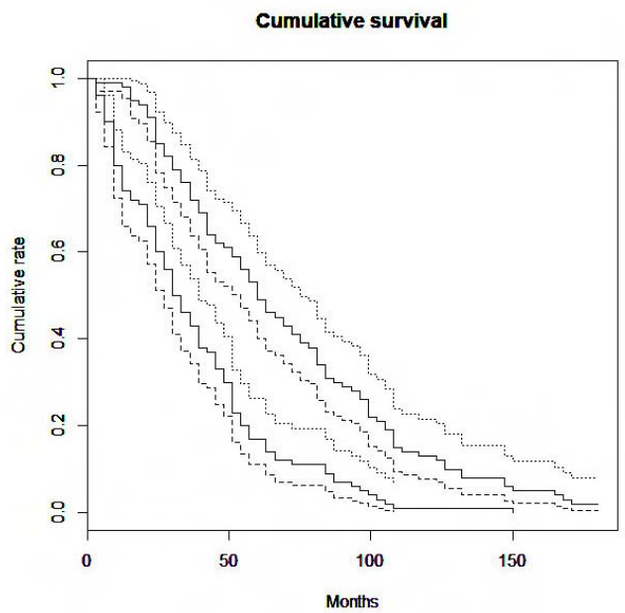


図7　介入がある場合と無い場合のKaplan-Meier生存曲線

スクリプトは以下の通りである。

```
#-----------------------------------------------
#2つの生存曲線のプロット。2回に分けて、変数surからデータを格納する。
intervention=rep("C",num)
sur1=cbind(intervention,sur)      #Comparatorのデータ。
intervention=rep("I",num)
sur2=cbind(intervention,sur)      #Interventionのデータ。
dat=rbind(sur1,sur2)      #2つのデータを結合。
kp2=survfit(Surv(time, event==2)~intervention, data=dat)
kp2
#信頼区間あり。
dev.new();plot(kp2,lty=1:3,conf.int=TRUE,main="Cumulative survival",xlab="Months",ylab= "Cumulative rate")
#信頼区間無し。
dev.new();plot(kp2, lty=2:3, conf.int=FALSE,main= "Cumulative survival", xlab="Months",ylab= "Cumulative rate")
```

最後に

今回、状態遷移モデルいわゆるマルコフモデルを用いて仮想の乳癌患者の生存のモンテカルロシミュレーションを試みた。各状態および遷移確率が実際の臨床データから得られればそれを用いることができる。通常の生存曲線に合致するように遷移確率を設定してモデル化することも可能である。

このようなモデルを用いたシミュレーションから見ると、臨床研究で得られる効果推定値はモデルのなかのパラメータに過ぎないことがわかる。さまざまな値を設定して、どのような値の範囲でどれくらいの正味の益が得られるかを、いわゆる感度分析で試すことができる。さらに、パラメータにそれぞれ一定の分布を設定して、ランダムサンプリングした値を用いて、不確実性のもとで、益が害を上回る確率を計算することもできるであろう。実際の臨床研究で示された効果推定値が益が害を上回る範囲に入る確率が十分高いことがわかれば、その介入を用いるべきという結論を出すことができるであろう。

また、臨床研究の際に、単純な余命ではなく、参加者の好みや価値観に基づいてQOLを同時に測定し、QALEを調べ、介入の効果としてQALY明らかにすることが益と害を直接証明することに有用ではないかと考えられる。

今回のスクリプトは、http://zanet.biz/med/dl/imic/imic43.zipからダウンロードできる。

文献

1) Dahabreh IJ, Trikalinos TA, Balk EM, Wong JB. Guidance for the Conduct and Reporting of Modeling and Simulation Studies in the Context of Health Technology Assessment. Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews. (Prepared by the Tufts Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055-I.) AHRQ Publication No. 16(17)-EHC025-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; October 2016. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
2) 森實敏夫：シリーズ第36回 バイアスによる効果指標の調整：あいみっく　2016;36:60-69.（http://www.imic.or.jp/member/files/2016/10/5a948f73a3601843de485d3f2323f2d2.pdf）
3) 森實敏夫：シリーズ第40回 バイアスで調整したメタアナリシス。あいみっく　2017;38:10-19 .（http://www.imic.or.jp/member/files/2017/06/d6ed3afbc4c1d50f7e4bea70b6476709-1.pdf）
4) 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
5) Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG (ed.): Cost-effectiveness in health and medicine (2nd edition). 2017, Oxford University Press.
6) Kuntz K, Sainfort F, Butler M, Taylor, B, Kulasingam, S, Gregory S, Mann E, Anderson JM, Kane RL. Decision and Simulation Modeling in Systematic Reviews. Methods Research Report. (Prepared by the University of Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10064-I.) AHRQ Publication No. 11(13)-EHC037-EF. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality. February 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
7) Sox HC, Higgins MC, Owens DK:Medical decision making (2nd edition).2013, John Wiley & Sons, Chichester, West Sussex, UK.
8) Edlin R, McCabe C, Hulme C, Hall P, Wright J: Cost effectiveness modelling for health technology assessment: A practical course. 1st ed. 2015, Springer.

論文発表から見たミスコンダクト

あいみっく＊連　載
論文発表の倫理 ㊳

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

1992年にOffice of Research Integrity（ORI）が、DHHS（Department of Health and Human Services）のもとに創設され、生命科学領域の研究プロジェクトの監視が行われるようになった。科学研究のミスコンダクトは、人々の生活の質に影響を与えるものであり、一般の人々の関心の的となり、1980年代には議会の公聴会で討議された。科学界はミスコンダクトと正面から向き合い、問題の所在を明らかにし、健全性を回復させなければならない。そのためにも、多彩なアプローチによる研究活動が求められる。これまで、研究の初期段階において、テーマに即したレビュー論文を通して、研究の方向性や問題点を理解して取り組んできた。具体的な初期の論稿は、2000年に開催されたORI Research Conference on Research Integrity[1]（Bethesda, MD）で、参加者へ事前に送られたAssessing the Integrity of Publicly Founded Research（By N. Steneck）であろう。私と同様に、会議参加者は、136の文献に言及したSteneck博士のレビュー論文に目を通して参加したに違いない。

2．論文発表からミスコンダクト研究を展望する

本稿では、PubMedのシソーラスであるMeSH（Medical Subject Headings）のキーワードを用いて、ミスコンダクト文献を特定し、その年次発表数の推移などから研究活動の変化を示した（図1）。論文発表数に着目し、ミスコンダクト研究の現状を展望するものである。1990年以降のミスコンダクト文献の急上昇と、1994年と2006年の二つのピークが識別できる。1994年のピークは、1992年のORI（研究公正局）の創設と、1994年にシカゴ・トリビューン紙のクルードソン記者によりスクープされた乳がんの大規模臨床試験を巡るデータねつ造事件が影響したものである。2006年のピークは前年に起きた韓国のES細胞ねつ造事件を反映したものである。さらに、ミスコンダクト文献に多く含まれる20の主要なMeSH用語を明らかにし、それらの年次発表数の変化と特色を検討する計量文献学的な接近も試みた。

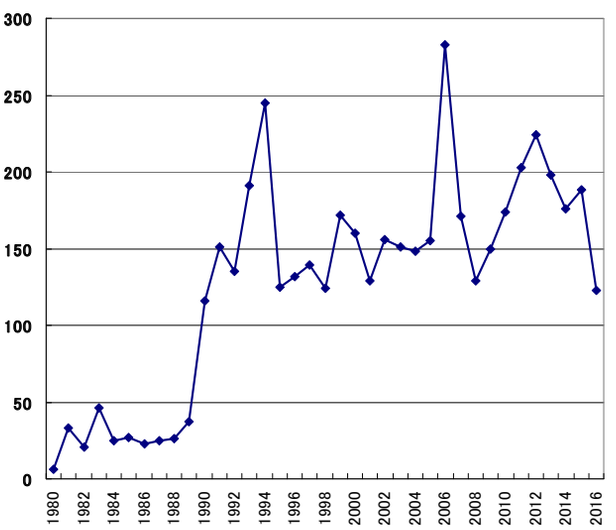


図1　scientific misconduct 文献の発表数変化、1980 年-2016 年（N=4717）（PubMed、19 Aug 2017、MeSH にて検索）

ミスコンダクト文献とは、PubMedから検索した“scientific misconduct”のMeSHシソーラスを持つ文献集合であり、2017年8月19日時点で4,805件が得られた。そして、このミスコンダクト文献に共通して出現する“scientific misconduct”を除いたシソーラス用語を特定し、いかなる視点からミスコンダクトのテーマが検討されているかを明らかにしてみたい。MeSH用語の選択は、2002年に発表した「不正行為と発表倫理に関する記事分析」のMeSHキーワードランキングの上位語を中心に20語を選んだ[2]。ミスコンダクト文献の特徴を、共出現するMeSHキーワードの分析を通して明らかにするのが目的であり、ミスコンダクト文献の鳥瞰図を示したい。Scientific misconductと共出現するMeSHキーワードから、ミスコンダクト研究の今後の動向を考える。

3．ORIの企画によるミスコンダクト研究会議

ミスコンダクト研究を促進するために、第一回のORI Research Conference on Research Integrityが2000年に開催されたが、その参加者リストから、研究に関心を持ったグループや集団を特定してみた。今後のミスコンダクト研究を展望するために、有益である。

2000年11月に、National Institutes of Health（NIH）に近いベセスダ（MD）で、第1回のORI Research Conference on Research Integrityが、ORI（Office of Research Integrity：研究公正局）の主催で開催された。研究公正をめぐる研究活動を活性化させるため、成果を蓄積し交流を促進することを目標にした。会議の企画運営は、ミシガン大学のN. Steneck教授（歴史学）と、研究公正局のプログラムディレクターであったMary Scheetz博士との共同議長（co-chaired）によりなされた。当初、100名前後の参加者と予想し、会場などが決められていたが、予想を超える申込があり最終的に223名の参加者となった。この翌月には、連邦政府により不正行為の定義が公表されることが伝えられており、長年の定義論争に決着がつくと期待されていた。参加者の所属国をみると、米国が211名、イギリス3名、カナダ3名、ドイツ2名、そしてクロアチア、デンマーク、日本、ブラジルが各1名と、95%が開催国アメリカからの参加であった。しかし、参加者リストから彼らの所属を調べると、実にさまざまな分野から関心が持たれていた（表1）。

参加者の72%が大学人により占められ、学長やコンプライアンス担当理事、助成担当理事などの、経営管理を責務とする人々が最多の47名に上っていた。医学、歯学、薬学、看護学、公衆衛生学などの、health sciences領域からは、35名（15.7%）の参加があったが、人文・社会科学、理工学などの周辺領域からの関心も高く、41名（18.4%）が存在した。倫理学は当然としても、社会学や教育学などから、研究対象として見なされていた。また、大学院生、学位申請者、ポスドクなどの若手研究者も関心を示していた。学協会や政府機関からの参加もあり、助成機関であるNIH（National Institutes of Health）、NSF（National Science Foundation）なども参加していた。

表1　所属機関から見た第一回ORI研究会議参加者、2000年

所属	参加者数	構成比
大学（管理運営）	47	21.1%
大学（人文・社会・理工）	41	18.4%
大学（health sciences）	35	15.7%
大学名のみ	28	12.6%
学協会、研究機関	22	9.9%
政府機関（NIH,NSF,NAS）	21	9.4%
大学院生（candidate,postdoc）	10	4.5%
編集者	5	2.2%
その他	14	6.3%
合計	223	100%

ORI Research Conference on Research Integrity 2000
会議資料：参加者名簿をもとに作成した

4．共出現キーワードから見た特性

“scientific misconduct”（MeSH）で検索されたミスコンダクト文献が、どのような視点から論じられているかを、共出現する20の主要なMeSH用語から示してみた（表2）。また、ミスコンダクト文献に共出現する用語の多い順にならべ、「生命倫理、研究倫理、発表倫理、専門職倫理、社会倫理、機関名、その他」の系列に分けてみた。さらに、いくつかのグループにまとめ、年次（1990-2016）文献数変化を示した。

4-1　ミスコンダクト文献はいかなる視点から論じられてきたか

表2で示された全体を見ると、人体実験（human experimentation）をテーマにした文献が533件と構成比で11.1%を占めていた。2位は、「research ethics」、3位「writing」、4位「Office of Research

表2　scientific misconductと共出現の多いMeSHキーワード文献数ランキング

順位	主題	文献数	構成比	系列
1	human experimentation	533	11.1%	生命倫理
2	research ethics	483	10.1%	研究倫理
3	writing	481	10.0%	発表倫理
4	Office of Research Integrity	474	9.9%	機関
5	professional ethics	456	9.5%	専門職倫理
6	academies and institutes	440	9.2%	機関
7	universities	434	9.0%	機関
8	authorship	423	8.8%	発表倫理
9	plagiarism	417	8.7%	発表倫理
10	conflict of interest	392	8.2%	研究倫理
11	financial support	347	7.2%	資金
12	research peer review	327	6.8%	発表倫理
13	National Institutes of Health	322	6.7%	機関
14	informed consent	290	6.0%	生命倫理
15	retraction of publication as topic	282	5.9%	発表倫理
16	public policy	280	5.8%	社会倫理
17	social responsibility	178	3.7%	社会倫理
18	international cooperation	166	3.5%	国際協力
19	duplicate publication as topic	159	3.3%	発表倫理
20	truth disclosure	118	2.5%	社会倫理

（PubMed 19 Aug 2017検索、構成比は文献数/4805）

Integrity」、5位「professional ethics」と並んでいた。発表倫理では、総括としての「writing」を除くと、「authorship」（423件）」、「plagiarism」（417件）、「research peer review（327件）」、「retraction of publications（282件）」そして「duplicate publication（159件）」などが発表倫理の主要なトピックスになる。機関名は、プロジェクトを監視し啓蒙活動を行う4位のORIに続き、「academies and institutes（6位）」、「universities（7位）」、「National Institutes of Health（13位）」などが、あげられていた。研究の行われている場所と助成機関である。

「conflict of interest（10位）」、「financial support（11位）」などは、資金支援とともに利益相反への関心の所在も示している。また、社会倫理で系列化した「public policy」、「social responsibility」、「truth disclosure」などが共出現しており、ミスコンダクトを幅広く検討し問いかけている。

4-2　共出現上位用語から見た年次変化

専門職倫理と研究倫理の年次変化に着目すると、専門職倫理は1990年代に多く論じられ、一方研究倫理は2000年代から活発化していた。専門職倫理から研究倫理へと焦点が移動しているのではないだろうか（図2）。

ミスコンダクトと人体実験に言及した文献数のピークが2004年にあり、放射線被爆の影響などが論じられていた。すべての医学研究への基本原則として、被験者保護があり、ヘルシンキ宣言として展開されている。New York Times Web版でも、65件がこの問題への記事を掲載していた。

4-3　社会倫理関連領域

1992年のORI（研究公正局）の創設後、社会倫理関連のキーワードを持つ文献が発表されていた。ミスコンダクトについて、公共政策（public policy）の視点からも論じられていた（図3）。ミスコンダクトをひろい文脈でとらえるべきであり、個人の問題として位置づけてはならない。

4-4　関連機関についての発表数変化

ミスコンダクトと関係する機関といえば、第一にORIが想起され、1992年の設立前後には、活発に論じられた。このORIが監視対象とする研究プログラムは、NIH（National Institutes of Health）から助成を受けた研究機関（academies and institutes）と大学（universities）で行われたものである。米国における、医学・生命科学関係の公的な助成は、NIHを中心に管理され、米国の生命科学研究を支えている。

この3機関に関する文献数の変化から見ると、1990年代の前半に学会と研究機関で主に論じられ、後半になると大学との関係で論じられてきた（図4）。

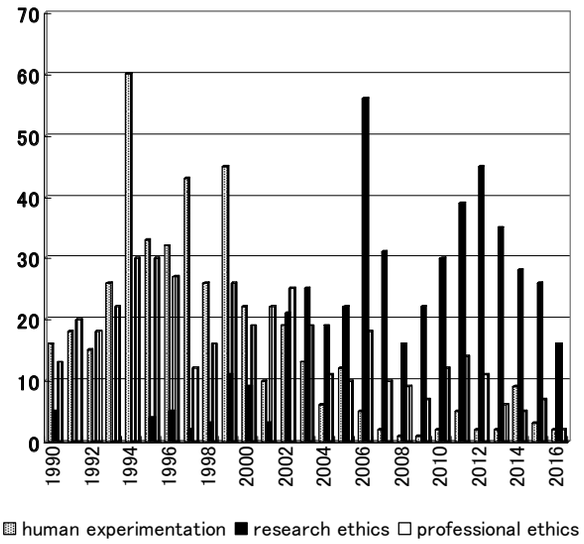


図2　human experimentation（N=430）, research ethics（N=473）, professional ethics（N=421）, 文献の発表数変化 1990 年-2016 年（PubMed、19 Aug 2017、MeSH にて検索）

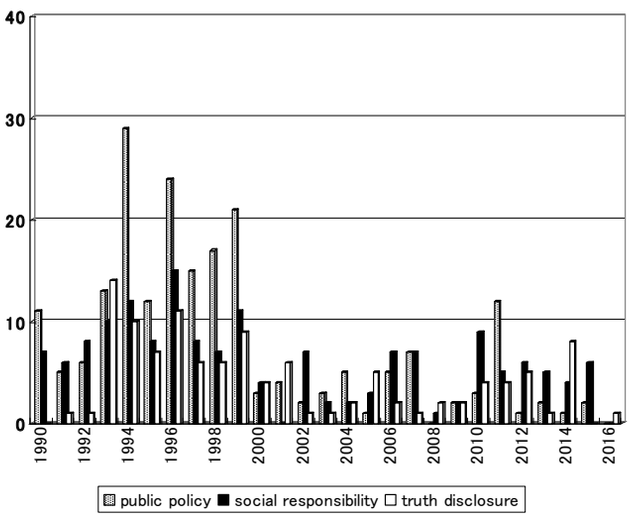


図3　社会倫理関連領域（public policy; N=206, social responsibility; N=162, truth disclosure; N=114）の発表数変化 1990 年-2016 年（PubMed 19 Aug 2017、MeSH にて検索）

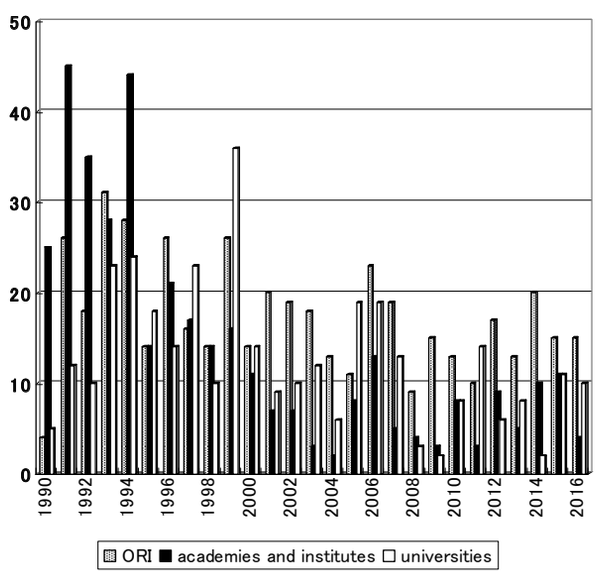


図4　Office of Research Integrity; N=467, academies and institutes; N=372, universities; N=341、関連機関についての発表数変化、1990 年-2016 年（PubMed 19 Aug 2017、MeSH にて検索）

4-5　発表倫理A：writing、authorship、plagiarism

発表なくして科学研究活動は完結しない。Publication ethics（発表倫理）は、自然科学だけでなく人文・社会科学領域にも応用でき、さらに研究プロセス全体の公正さをチェックできる。ピアレビューシステムやオーサーシップなど、ミスコンダクトへの対応という視点から、再構築されるべきである。

発表倫理に関係する用語が、多く存在したので、二つの図に分割して示した。Authorshipとplagiarism（盗用）を比較すると、2012年のplagiarism文献のピークを中心に、2009年以後、活発に取り上げられるようになった（図5）。

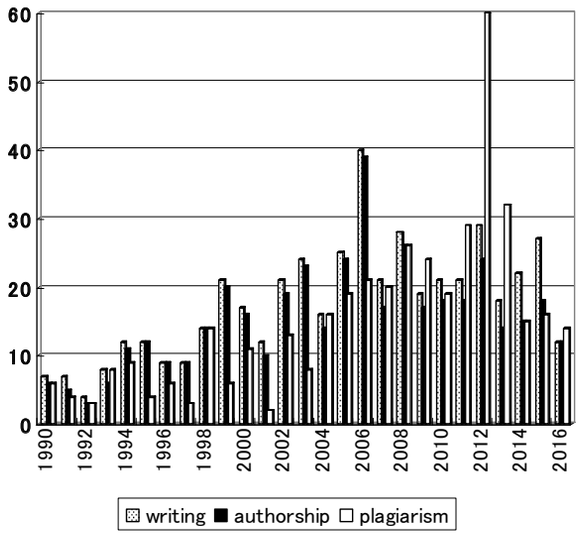


図5　発表倫理A領域(writing; N=476, authorship; N=408, plagiarism; N=408）の発表数変化、1990年-2016年(PubMed 19 Aug 2017、MeSHにて検索)

4-6　発表倫理B：research peer review、retraction of publication、duplicate publication

撤回の問題は、2009年以後、科学界の話題となっている（図6）。特に、2012年には、東邦大学麻酔科准教授によるねつ造論文事件が起き、日本麻酔科学会による調査[3]で、172論文を撤回する事態になった。同学会で編集された「医薬品ガイドライン」に藤井博士による不正論文が引用されていた。ガイドラインの信頼性に疑問が生じることになる。学術誌の査読システムを意味しているresearch peer reviewは、1999年のBMJ誌のSmith委員長[4]により提唱されたオープン・ピアレビューを再考の手がかりとしている。

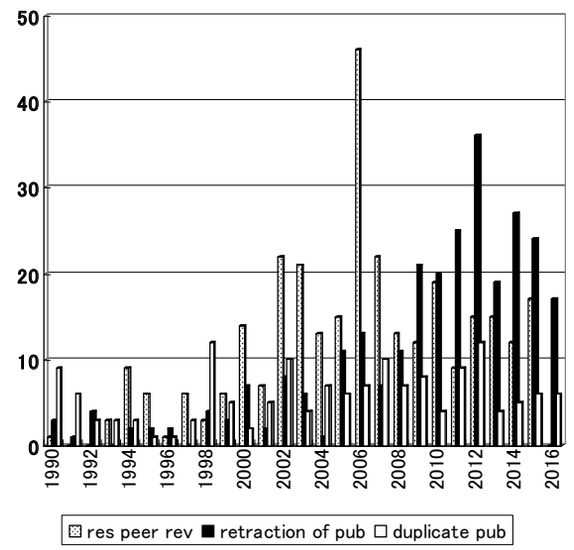


図6　発表倫理B（research peer review; N=307, retraction of publication as topic: N=276, duplicate publication as topic; N=158）関連文献の発表数変化（PubMed 19 Aug 2017、MeSHに検索）

4-7　他のMeSHの年次変化：conflict of interest、financial support、informed consent

利益相反（conflict of interest）は、産学連携が進展するなかで避けられない課題である。2000年代以後、利益相反への関心が増大している一方で、informed consentは減少傾向にある（図7）。

図7を見ると、1994年にinformed consentのピークがある。該当する40文献を見ていくと、radiation関連のものが多数を占めた。冷戦下、被験者への十分な説明と同意（informed consent）無しに、患者、小児、兵士などに放射線被爆の実験調査がなされていた。この事実はアメリカ社会をゆるがした。

1997年には、クリントン大統領により、タスキーギ梅毒実験への謝罪が表明された[5]。人体実験が戦後においても行われてきたことを示した。梅毒治療のための抗生物質が発見され使用できるにもかかわらず、治療せずに梅毒患者の長期的な変化の内容を調査した。この生体実験は、アラバマ州タスキーギの公衆衛生庁により主導されていた。

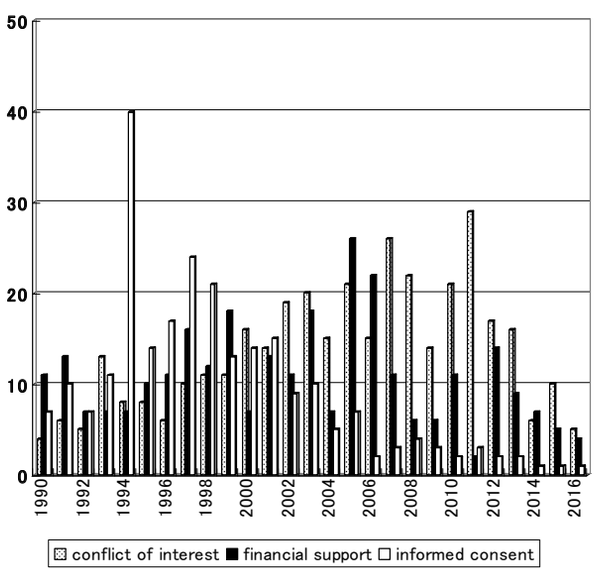


図7　conflict of interest; N=368, financial support; N=291, informed consent; N=248、文献の発表数変化、1990年-2016年（PubMed 19 Aug 2017、MeSHにて検索）

文献・資料

1) Research Conference on Research Integrity. November 18-20, 2000; Bethesda MD: Office of Research Integrity, 2000.
2) 山崎茂明．科学者の不正行為．東京：丸善、2002．p.169-174.
3) 日本麻酔科学会．藤井善隆氏論文に関する調査特別委員会報告書．2012、日本麻酔科学会；2012．
4) Smith R. Opening up BMJ peer review. BMJ 1999; 318 (7175): 4-5.
5) Steneck, N.(山崎茂明訳)．ORI研究倫理入門．東京：丸善、2005．

この人・この研究

山崎 寛之 先生

やまさき　ひろゆき先生

Hiroyuki Yamasaki

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。

Profile

現職

東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
谷口俊恭研究室　特定研究員

経歴

2011年3月　東京大学工学部化学生命工学科　卒業
2014年3月　東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカルゲノム専攻修士課程　修了
2017年3月　東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻博士課程　修了
博士（医科学）取得
2017年4月～現職

DNA修復

なぜ博士課程へ？

私は1988年生まれです。同じ学年には約130万人。大学進学率は47.2%。さらに修士課程への進学率は11.3%。ここからさらに博士課程への進学率は0.6%に減り、8000人ほどが進学します。ほとんどの人が博士課程までは進学しない中、なぜ私は博士課程まで進学したのでしょうか。

そのきっかけになったのは高校の担任の先生と学部生のころに参加したiGEMだったように思います。担任の先生は高校の先生には珍しく、博士号を持った先生でした。そして、進路指導の際には生徒本人が納得した生き方をできるように考えて指導される先生でした。その先生は「いまを生きる」のロビン・ウィリアムズだと私は勝手に思っています。それ以降、私は周りの意見や期待に応えるのではなく自分がやってみたいことを中心に考えるようになりました。現在、その先生は大学で文学部の教授として教鞭をとられています。さらに、大学における授業や研究だけでなく地域の新聞の俳句の審査委員を務めるなど精力的に活動されており、私の目標です。

そして、もう一つのきっかけであるiGEMとの出会いは大学2年の後期のことでした。私がいた大学では、2年の後期に卒業する学部学科が決まります。その学科の最初の授業の終わりに修士の方が来年のiGEMというコンペティションに一緒に参加してくれる学部生を募集していますという告知をされており、面白そうだと思い参加することにしました。このiGEMはThe International Genetically Engineered Machineの略で、2004年から始まった学部生の研究レベルの向上を目的として開催されている合成生物学のコンペティションです。この先頭のiを小文字にするのはいつから流行りだしたのかとちょっと気になり調べてみました。1998年にiMac、2001年にiPod、2004年にiGEM、2006年にiPS細胞、2007年にiPhoneが登場しており、iMacが火付け役となって何かと先頭のiを小文字にするのが流行っていた時期のようです。本題に戻りまして、iGEMはマサチューセッツ工科大学（MIT）が主催しており、学部生の1年間の研究結果をMITで発表し、参加したそれぞれの大学のプロジェクトのコンセプトや完成度を競うコンペティションになっています。学部2年生から3年生の間の1年間チームで活動し、こんな微生物がいたら面白いんじゃないか、こういう機能を微生物で実現できないかとアイディアを出し合い、実際にアイディアを落とし込んで遺伝子を改変した微生物の作成に取り組みました。1年間頑張った結果は、残念ながら銅メダルという結果に終わりましたが、得たものは大きかったと思っています。アイディアを実現するために様々な遺伝子を調べていて、こんな遺伝子があるんだといった発見があるとともに、どのように実験を組んだらいいのか、さらに実際の実験手技を学ぶことができました。また、こういった世界で将来活躍できたらと思った瞬間でもありました。

DNA修復の世界へ

学部卒業後は実際に修士・博士課程と進学し、滑膜肉腫という年間発症例数が100万人に一人から三人ほどしかいない、がんの研究を行ってきました。希少疾患のため、治療ガイドラインも他の肉腫とまとめて記載されており、基礎研究も進んでいません。その原因としては、発症由来となる組織が判明しておらず、原因遺伝子はわかっているもののある程度未分化な細胞でないとがん化しないという非常に研究しづらいことも影響しています。実際の医療の現場ではほかの肉腫と同様に外科的な切除を行い、さらに抗がん剤治療が行われています。使われている抗がん剤はがん細胞のDNAに損傷を与える種類の抗がん剤が用いられていますが、その根拠はこれまで示されていませんでした。そこで、私は滑膜肉腫におけるDNA修復に着目して研究を行ってきました。その結果、滑膜肉腫はDNA修復の中でも相同組換え修復と呼ばれる修復経路に異常があることを明らかにしました。さらに、相同組換え修復に異常のある細胞を特異的に殺すPARP阻害剤という抗がん剤が滑膜肉腫に対して有効である可能性を示すことができました（Yamasaki H et al. 2016）。最近でも、相同組換え修復の過程で働くATRの機能を阻害することで、滑膜肉腫の治療標的になるということを示した結果が報告されており（Jones SE et al. 2017）、滑膜肉腫におけるDNA修復異常の臨床への応用の可能性が改めて注目されています。

滑膜肉腫におけるDNA修復異常の研究を行っている過程で、DNA修復に関わる様々な文献を読んでいるうちにファンコニー貧血-BRCA経路という面白い修復経路に出会いました。このファンコニー貧血Fanconi anemiaは発生学的な異常、高発がん性、および抗がん剤として用いられるマイトマイシンCなどのDNA鎖間架橋剤に対する高感受性を特徴とする遺伝性疾患です。これまでFANCAからFANCWまで、22個の原因遺伝子が同定されており、アルファベット順に名前がつけられています。これら22個の遺伝子のうちには乳がんや卵巣がんの原因遺伝子として知られているBRCA1（FANCS）やBRCA2（FANCD1）が含まれています。アメリカの女優のアンジェリーナ・ジョリーさんがこのBRCA1遺伝子に変異が入っていたため、乳がんの予防として乳腺組織を切除したことをご存知の方もいらっしゃるかもしれません。では、彼女はファンコニー貧血の患者なのでしょうか。結論から言いますと、答えはノーです。私たちヒトには遺伝情報を記した染色体が2本存在しています。ファンコニー貧血は常染色体劣性遺伝で、2本ある染色体の両方に変異がないと発症しません。彼女はBRCA1の2本ある染色体のうち1本に変異が入っており、ファンコニー貧血の患者さんではありませんが、乳がん・卵巣がんにはかかりやすい遺伝子変異を持っていたということになります。このBRCA1・BRCA2という遺伝子は、ファンコニー貧血-BRCA経路だけでなく、相同組み換え修復においても重要な役割を担っています。ほかのファンコニー貧血の原因遺伝子についてみてみると、面白いことが見えてきます。DNA修復と一言で言っても、様々なDNAの損傷の仕方があり、それぞれに対して修復するメカニズムをヒトの細胞は備えています。ファンコニー貧血-BRCA経路では、DNAは二重らせん構造を取っていますが、この2本の鎖同士がくっついて離れなくなるという種類のDNA損傷（DNA鎖間架橋）の時に働きます。このDNAの損傷を修復するために、ファンコニー貧血-BRCA経路では、複数あるDNA修復の中でもヌクレオチド除去修復・損傷乗り越え修復・相同組換え修復が協調して働いています（図1）。これらのDNA修復が働き、DNA鎖間架橋を修復することはわかっているものの、どうやってまたどのタイミングでこれらのDNA修復経路が働いているのかがまだわかっておらず、非常に複雑で面白い研究分野に私には映りました。博士課程修了後は、ファンコニー貧血を20年近く研究されてきた谷口先生の研究室に参加するご縁に恵まれ、ファンコニー貧血-BRCA経路に関する研究に携わっています。

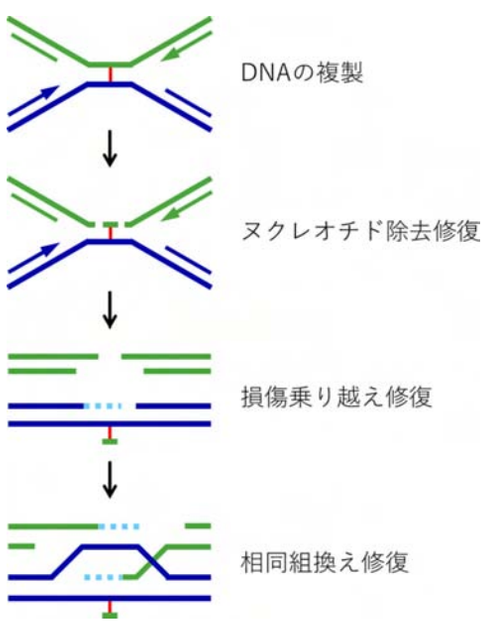


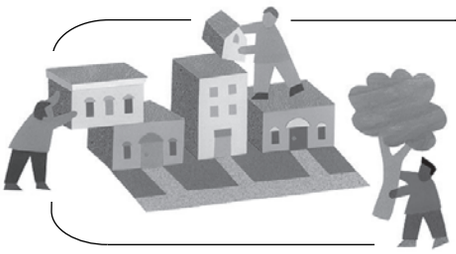
図1　ファンコニー貧血-BRCA 経路

終わりに

私がこれまで研究していた滑膜肉腫も現在研究しているファンコニー貧血もどちらも年間発症例数が100万人に数人という希少疾患です。聞いたこともない病気の研究を行う意味はあるのかと疑問に思われる方もいらっしゃるかもしれません。しかし、研究することの意義は小さくないと思っています。それには2つの理由があります。

まず、希少疾患であっても苦しんでいる患者さんはいらっしゃいます。滑膜肉腫を研究していた際には私のいた研究グループに海外の患者さんのパートナーの方から何かいい治療法はないかという問い合わせのメールをいただいたこともあります。実際に自分が、また自分の大切な人が希少疾患にかかった場合、できることはなんでもしようと思われる方が多いのではないでしょうか。その方々の思いに応えられるよう頑張りたいと思っています。もう1つの理由は、希少疾患について研究を行うことで生命の謎に迫ることができるからです。病気にかかるということは、体の中で何かしらの異常が起こっているということになります。その異常がなぜ起こっているのか、その原因を調べることは生命現象を説明することに繋がります。ヒトの遺伝子は全部で2万弱あると考えられています。これらの中には機能がわからないままになっている遺伝子がたくさんあります。そう考えたときに希少疾患として異常が現れる遺伝子はヒトの遺伝子の機能を解明する足がかりになると思っています。

これら2つの理由から滑膜肉腫やファンコニー貧血のような希少疾患の研究を行う意義についてご理解いただけましたら幸いです。最後に、これまでに出会ってきた人、そして現在の環境に感謝して、少しでも患者さんのために、そして科学の世界に貢献できるよう精いっぱい研究に励んでいきたいと思っています。



IMIC 回想・・・財団創設時からの思い出 ④

高田　宜美

IMICは昭和47年（1972年)に設立され10年経過しました。2代目牛場大蔵理事長の時、昭和57年5月（1982年）に創立10周年記念式典が盛大に六本木の国際文化会館で行なわれました。創立時からの理事、評議員などの出席者が多く見られましたが、特に慶應関係者からはよく頑張ったね、存続は難しいと思っていた時期もあったとの声が多く聞かれました。「あいみっく」創立10周年記念特別号も発行され、創立10周年記念公開セミナー、記念公開講座が東京と大阪で開催されました。「IMICに期待するもの」というテーマで座談会が開催され特別号にその内容が掲載されました。司会はIMICを退職されて図書館情報大学に勤務されていましたが、企画開発委員として就任していた藤川氏。日頃IMICの複写や文献調査などを利用していた参加者からは大変示唆に富んだご意見が多く述べられていました。苦難な時期もあったにもかかわらず、10周年記念号には海外からは米国のNLM館長のMartin M. Cummings 博士、British Library Lending DivisionのＫ Ｐ Barr部長、国内では実質的設立者の元津田常務ほか、当時の科学技術庁傘下の（特殊法人）日本科学技術情報センター理事長の田畑新太郎氏、IMIC設立して6か月後に設立された厚生省認可の（財）日本医薬情報センター理事長の久保文苗氏、昭和49年に設立された通産省、厚生省認可の（財）医療情報システム開発センター理事長の大島正光氏、前日本医学図書館協会会長の山本俊一東大教授らから祝辞を寄せていただきました。昭和40年代から50年代にかけて科学技術情報流通の必要性が叫ばれて情報関係の財団などが新しく設立された時代でした。公益的な医学、医療情報を扱う内外の組織と肩を並べるようになってきたのが証明できると思います。また、「癌治療の動向」というタイトルで癌研究第一人者による論文を掲載いたしました。10周年開催時にはすでに慶應の医学情報センターからIMICに移籍された野添氏、裏田氏も退職されており設立時に入職した職員が挫けずに頑張ったとも言えると思います。

10周年式典から数か月後の昭和57年（1982年）9月に海外出張いたしました。インパール作戦に参戦して帰国したことがご自慢だった慶應からの出向者の中江事務局長は女性一人で海外に出張するのは危険ではないのかと大変心配され「だれか一緒についていかなくてよいのか」と念押しされての出張でした。今では考えられない時代の話です。

しかし、ワシントン行きの直行便に乗ったはずでしたが、そろそろ到着と思っていたところ、機体のトラブルでニューヨークに到着し、乗り換えることになってしまいました。長い飛行時間でうとうとしている頃にアナウンスがあったようですが、ほとんど聞き取れずにいました。小型の代替機に乗り換えることからイタリア人団体旅行者以外はほとんど乗れないので列車でワシントンに行ってほしいとアナウンスがあったことだけは理解しましたが、翌朝、国立医学図書館（NLM）訪問のアポがあり、何としても次のワシントン行の便に乗りたいと交渉した結果、席は確保できました。ところが、ワシントン郊外の地方空港に着いたのは深夜3時過ぎ。空港内はすでに閉鎖されており、タクシーや交通の手段はなく途方にくれているとアメリカ人の学会帰りのDr. Robbins 似の女性科学者が声をかけてくれ、どこからかタクシー1台を呼んでくれました。その科学者とアフリカ、台湾の留学生と一緒にシ

創立 10 周年記念式典

創立 10 周年記念公開セミナー

ェアして4時半頃に宿泊先のヒルトンホテルに無事着くことができました。

宿泊先のヒルトンホテルに業務部長からメッセージがあり、NLM（National Library of Medicine）の副館長（Library OperationsのLois Ann Colaianni） と面会する折に、「NLMのMEDLINEセンターは1か国に1機関だけしか認められないのか、または複数機関でも可能性があるのか打診してほしい」とのことでした。すでに科学技術庁傘下の日本科学技術情報センターが名乗りを上げていましたが、もともとIMIC前身の慶應の医学情報センター時代から日本の医学文献情報を提供していましたので、好意的なお返事でしたが、結局は実現できませんでした。また、MEDLARS（Medical Literature Analysis and Retrieval System、1971年にMEDLINEと改称）へ日本からの収録誌として新規採用してほしいとある学会からその欧文誌を預かっていましたので、お渡ししたところ、次回の収録誌を検討する際に候補とすると言ってもらいました。前日の長いフライトと飛行機のトラブルとで疲労困憊していたのでそれ以外の内容についてはほとんど記憶に残っていません。

NLM訪問の次にICRDBのProject Leader であったNational Cancer Institute （NCI）の Dr. Schneiderと面会しました。5年間継続したICRDBプログラムは1年前に終了していましたが、事務的な清算業務に関する話し合いが目的でした。清算事務については特に問題なく終了し、NCI内の食堂で昼食することになりました。食堂の中では最近発効されたという「公務員は接待をしても受けてもダメ」との張り紙があり、自分で5ドルぐらい払ってサンドイッチを食べました。東京では最初の打ち合わせの後、赤坂でしゃぶしゃぶを食べたのにと思いながら．．．．昼食後、20年以上使っていることを自慢にしていたシュナイダー博士のおんぼろ車でBethesda付近を案内してもらいました。車の木製の床は穴があちこちあいていて道路が見え、時々小粒の石が飛び込んできたりしてひやひやのドライブでした。準備期間を含めると7年近くICRDB契約業務に携わりましたが、この日で全部完了したことでほっとしました。その後はこれまでの実績を踏まえてIMIC独自で国内がん文献データベース（JCLDB）を構築することになり、医学会総会、展示会でデモンストレーションが行われました。

次にカナダのモントリオールに行き、国際図書館連盟IFLAの年次大会（International Federation of Library Associations and Institutions）に出席しました。IFLAは1927年に結成され、毎年各国で開催されています。本会議の合間にIFLAの分科会の一つであるSection of Biological and Medical Sciences Libraries（現在はHealth and Biosciences Libraries Section, HBS） が 5th ICML（ International Congress on Medical Librarianship）を日本で開催することを決定しました。ICMLは1953年ロンドンで第1回大会が開催され、続いて、1963年に第2回、ワシントン、1969年に第3回、アムステルダム、1980年に第4回、ベオグラードで開催されていました。アジアで初めて開催される第5回ICMLに向けて国際運営委員IOC（International Organizing Committee）、国際プログラム委員IPC（International Program Committee）のメンバーとホスト国のJMLAとの打ち合わせがありました。JMLAからの出席者は山本JMLA会長（東大教授）、理事の菅氏（東京医大）とオブザーバーの筆者の3名でした。その会議で5th ICMLのテーマは“Medical Libraries - One World: Resources, Cooperation, Services”と決まり、発表原稿の抄録作成の締切日などを決定いたしました。カナダは英語もフランス語も国語でしたのですべての資料は英語とフランス語で書かれていました。

帰国後、JMLAは国内のJOC（Japan Organizing Committee）を結成いたしました。2020年開催の東京オリンピックのIOCとJOCと小規模ながら同じ組織形態です。IMICでは国際協力課の2係が担当部署となり係長だった茂木さんとJOC事務局員として参加いたしました。事務局は慶應の医学情報センターの館長室に設けられました。その当時のIMICは業務も順調に推移していたのと日頃からJMLA加盟館の医学図書館に文献複写で大変お世話になっており、またJMLAの協力会員となっていることから後援することを常務会で決定し、500万円をJOC事務局に寄付をいたしました。

ICMLに関する業務は国際協力課2係の業務として認められていましたが、日中は翻訳業務も忙しく、夕方から事務局の仕事に忙殺されていきました。アフリカ、南米、アジアからの参加者に対してはWHOがかなりの旅費、会議参加費など負担をすることになり、WHO本部、SEARO（South-East Asia Region Office）、WPRO（Western Pacific Regional Office）、PAHO（Pan American Health Organization）への連絡、英文抄録の依頼、受け取りなどの連絡は医学情報センター1階のテレックスを使用してのものでした。テレックスはファックスやEメールの前身で国際通信回線を使い相手の番号を押して相手を呼び出し、送りたい文をキーボードで打って送信し、相手側のテレックスが印刷するという形式でした。

テレックス

ICML国際会議は昭和60年9月30日から10月4日まで市ヶ谷の日大会館で開催されました。64か国567名の参加者があったと報告されています。WHOは“Health for All by the Year 2000”の標語を掲げて多くのアフリカからの参加者に資金援助しました。開催前に早く到着した参加者が多く、医学情報センターを見学に訪れる人もあり、筆者も案内役を務めました。Welcome Partyは明治記念館で開催しましたが、日本の太鼓やお琴が多くの参加者を感動させたようでした。Welcome Messageは慶應医学部の嶋井教授（医学情報センター長、日本医学図書館協会長）でした。IMICからのプレゼンテーションはいくつかあったと思いますが、手元に資料が残っておりません。牛場理事長が基調講演を行い、筆者は論文の複写業務に精通していた大竹氏、谷氏に協力いただき、「文献コピーサービスを利用した医学分野のコアジャーナルの調査」というタイトルでプレゼンテーションしました。「Ladies, Gentlemen, Distinguished Guests」と呼びかけ、初めての国際会議でのプレゼンテーションでした。英語でのスピーチに慣れてなく、原稿を読んでいたような記憶があります。現在ならばPDFで表、画像を映しながら解りやすいスピーチができたのではないかと思っています。IMICにおける文献提供の年次推移、外国雑誌と国内雑誌の利用率、刊行年からみた利用頻度の推移、外国雑誌の重要雑誌の変化などについてIMICでの統計に基づいて発表したものです。

この発表を聞いていた医学書院の編集者が関心を示され、同社の医学界新聞に「医学雑誌のコアジャーナルと利用年数」などについて掲載してもらいました。閉会式後のさよならパーティは日大会館内で行われましたが、終了直後に、東京で震度5程度の地震が発生し、海外からの出席者はパニックになった記憶があります。市ヶ谷駅では改札業務ができずフリーパスでした。JMLAでは「医学図書館」の英文版5th International Congress of Medical Librarianshipを発行しました。その年の終わり頃にはProceedingsを刊行し3年半に亘るICMLの業務を終了いたしました。国際会議の運営全般の業務を経験し国際協力課にとっても大変貴重な体験となりました。

5th ICMLではJohns Hopkins Universityの医学図書館長のNina Matheson が“Integrated Academic Information Management System”（IAIMS）について発表しました。今までの図書館とは違った新しい機能を加えて情報流通に重点をおく電子図書館を開設し、研究・教育・診療・管理の統合型情報システムを構築することを提唱し日本の参加者にとって大きな刺激となりました。5年後の1990年、6th ICMLがニューデリーのアショカホテルで開催されました。JMLAと病院図書室研究会（現、日本病院ライブラリー協会1976年設立）、近畿病院図書室協議会の3団体が「第6回国際医学図書館会議の旅」を企画し16名が参加しました。WHOのSEAROが計画を推進していたため、WHOのペースで進められ、発展途上国からの参加者が多かったと思います。そのためか前回のような学術的な色彩より、各国の参加者との意見交換、resource sharingの方法、国際協力の模索などのテーマが多かったように感じました。

5th ICML Welcome Party 明治記念館にて
左から二人目はJMLA会長で慶應義塾解剖学教授の嶋井先生

5th ICML 著者の講演

5th ICML 慶應義塾医学情報センター訪問案内
前列左から：津田先生、外山常務理事　前列右から二人目：牛場理事長
後列中央：著者

6th ICML　ニューデリー　アショカホテル会場にて

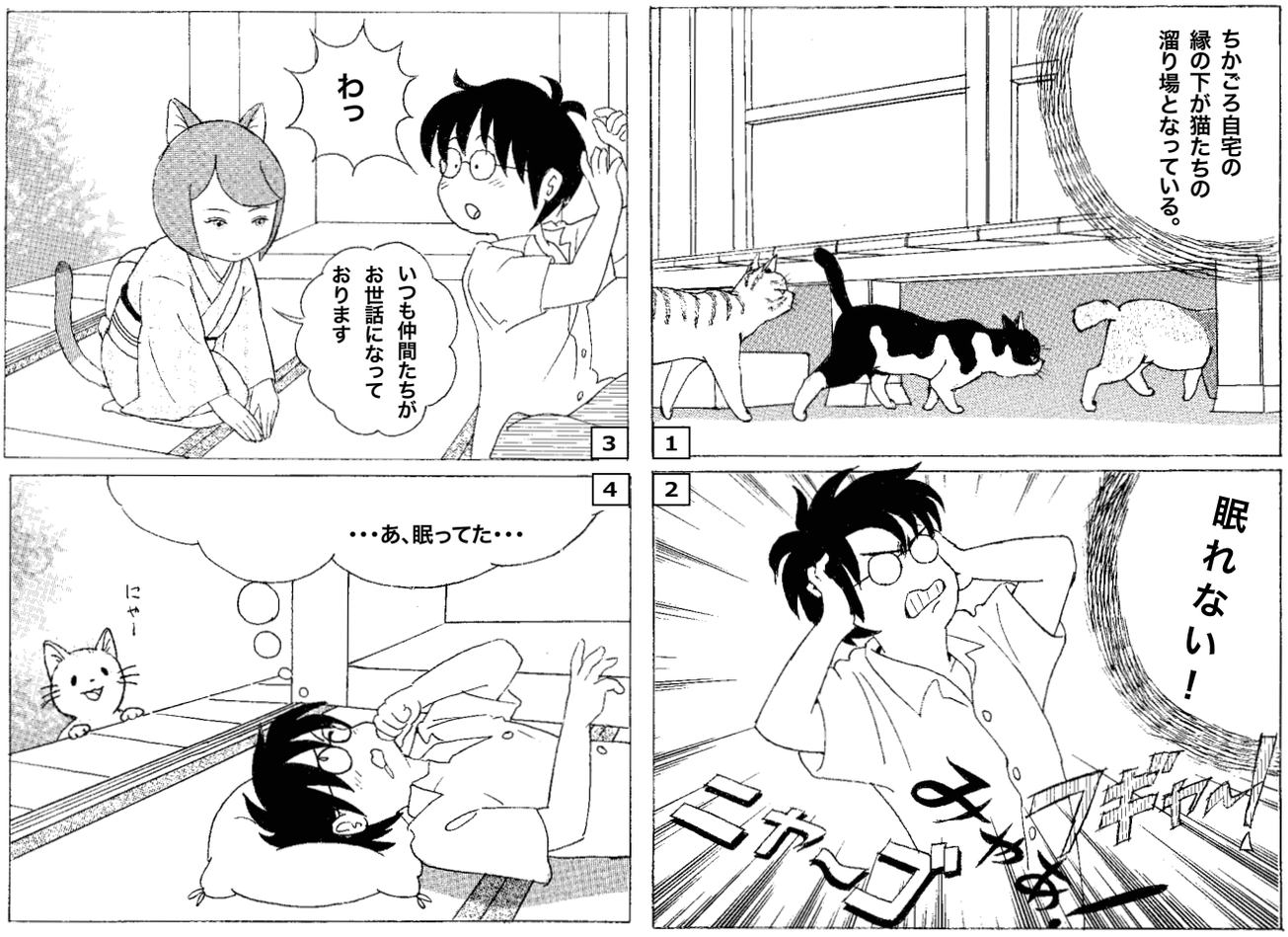
ツアーメンバーだった石沢病院図書室研究会会長（現、日本病院ライブラリー協会）から病院図書室は所蔵資料が少なく、医学図書館の相互貸借も利用しにくいので相談に乗ってもらいたいとの話があり、IMICでも文献複写ができるように検討したいこと、病院図書室の現行医学雑誌所蔵目録を作成したらどうかと提案しました。帰国後にIMICで目録作成しました。帰国のフライト上での話から実現し、このことを感謝されていた元石井会長さんから数年前に日本病院ライブラリー協会の35周年設立パーティにご招待していただきました。

日本でのICML開催から10年後の7th CMLは1995年、アメリカのMLA（Medical Library Association）の年次大会と同時にワシントンで開催されました。3回続けて参加することができ5th、6th ICMLでお会いした関係者とも再会できました。テーマはHealth Information for the Global Villageでした。次号以下に記述する予定ですが、平成5年（1993年）にはまたもやIMICの存続を懸念するような大きな出来事がありました。一段落した時に、同僚の友光さんが少し気分転換に海外にでも行ったらよいと会議の参加登録や旅行手続きをやっていただき有給休暇を取って出かけたものです。1991年サンフランシスコでのMLAに参加経験あり雰囲気は分かっておりましたが、一段と電子化が進んでいたのを実感しました。その少し前に実験的にメールアドレスをIIJ（Internet Initiative Japan）を通じてIMICで取ってもらっていましたのでブースで試みました。この時期はまだ3，4人の職員を除いてメールアドレスを持っていませんでした。

あいみっ子

怪談猫屋敷

作・絵 H.M.



編集後記

■我が家では人工知能（AI）研究者の卵を飼っている。卵だったら温めるでしょ、なんて突っ込みが入りそうだが、大喰らい、生意気、自分勝手と三拍子揃った上に、私の毎晩の楽しみであるビールが空になっていることもある。そんな我が家の団欒にはよくAIの話題が出る。主人はAIに対して倫理的疑問を、私はセレンディピティを目論み突拍子もない質問を彼に浴びせる。文系家族で唯一理系人間の息子は必死になって理論や考えを説明する。主人は彼に早く自活してほしいというが、私は彼と話す時間がとても楽しみである。いつまでもうちにいてほしいというのが本音。そんなこと言っていたら嫁の来手がなくなるよ、と何処からかお叱りを受けそうだが。（安全性の母）

■今年6月に上野動物園で生まれたジャイアントパンダの赤ちゃん「シャンシャン」が12月に一般公開されます。上野動物園で赤ちゃんパンダが公開されるのは29年ぶりということですが、29年前に公開された時は見に行きました。「シャンシャン」は数年後に中国へ帰国してしまうそうなので、今回も見に行きたいと思います。パンダのレンタル料は年間1億円とも言われています。かつて中国はパンダを贈り物にしていましたが、ワシントン条約により国際取引が禁止になり、繁殖・研究を目的とする場合はレンタルできるようになったそうです。しかしあの可愛らしい姿を見ると、そんな高額なレンタル料も忘れて誰もが笑顔になってしまいます。（ぴょん）

■幼少期から20年ほど過ごした町へ久しぶりに遊びに行きました。東京からこの町へ引っ越した当時、あまりに風景が違って驚いたことを覚えています。その後はすぐに馴染んで、田んぼや川で魚やザリガニを捕ったり、虫を捕まえたり、草花を摘んで遊んだり、田舎の子供生活を堪能していました。今回久しぶりに訪れた故郷の町は、空き地の遊び場だった場所にマンションが建っていたりして少し変化を感じましたが、のどかな雰囲気は相変わらずでした。自然の中で育った子供時代は本当に貴重だったと改めて感じました。（しまこ）

■通っているスポーツジムでZUMBAに挑戦してみました。ZUMBAとは、1990年代のコロンビアで始まった、ラテン音楽に合わせて激しく踊るフィットネスプログラムです。いつもトレーニング中に隣のスタジオからノリのいい音楽と「ヒュー」という掛け声が聞こえてくるので楽しそうだなあと思っていました。正確な振付を覚えるというよりはアドリブで楽しむダンスと聞いていたのですが、テンポが速いのでアドリブもなにも初回は全くそんな余裕もなく必死の形相。2回目でようやく「ヒュー」と言ってみたりしましたが、まだまだ必死でちっとも楽しくない。あー、私には盆踊りがせいぜいかしらと3回目の挑戦を悩んでいる今日この頃です。（SNM48）

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