あいみっく

39(4) 2018

CONTENTS

Editorial
プレシジョンメディシンについて …… 赤司 浩一 81 (1)

シリーズ AIと医療 3
医療分野におけるAIの活用に向けた法的課題 …… 新保 史生 82 (2)

シリーズ21世紀の健康とは？ 第1回
社会保障の将来予測と高齢者の健康 …… 小塩 隆士 85 (5)

医学統計学シリーズ 第47回
JavaScriptを用いるメタアナリシス …… 森實 敏夫 89 (9)

連載 論文発表の倫理 ㊷
連載「論文発表の倫理」を振り返って …… 山崎 茂明 101 (21)

「この人・この研究」
第40回 島田 悠一先生 …… 105 (25)

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）

紅葉を美しく見るためには、光が必要です。晴天では暖色系の紅葉と寒色系の青空の対比が美しく、ライトアップでは黒をバックに炎のような紅葉を見ることができます。光がないと寂しさだけが残ります。

あいみっく Vol.39-4

発行日　2018 年 12 月 10 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

プレシジョンメディシンについて

九州大学病院 病院長
九州大学大学院医学研究院病態修復内科（第一内科）教授
赤司 浩一

医学は、患者の症状や理学的所見から診断し、それぞれの疾病に対して「疾患（病名）別」に治療法を開発する、という方法論の元に進化してきた。しかし近年、次世代シーケンサーに代表される網羅的解析技術の急激な発展により、これまでの「疾患（病名）」毎の医療体系は、病態をもたらす遺伝子変異などの分子レベルでの異常によって束ねられた、プレシジョンメディシン（精密医療）へと移行していくと考えられる。現在、世界中で急速に整備が進む、がんに対するクリニカルシーケンスは、そのための第一歩であると言える。我が国でも国主導で進められており、クリニカルシーケンスのための遺伝子パネルの開発計画や、がんゲノム医療中核拠点病院の整備事業について、盛んに報道されるようになってきた。

プレシジョンメディシンにおいては、疾病を持つ個人からゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなど、ヒトの生命を構成するオミクス的生体情報を網羅的に解析し、見つかった異常の種類により分類し、その異常を是正することが可能になる。即ち、「疾病」は「疾患」という概念よりも「遺伝子変異」や「異常蛋白」等の分子レベルの異常として捉えられ、「治療」は見つかった異常な分子や蛋白を標的とすることになる。多くの疾患に対して次々と治療標的分子候補が抽出されており、これらには、細胞増殖に関わる分子、細胞生存に関わる分子、がん幹細胞特異的な機能分子などが含まれる。これらの分子を効果的に狙い撃ちするために様々な新しい技術が開発されており、この分野の進歩も目覚ましいものがある。ゲノム、エピゲノム関連分子、タンパク・代謝関連分子のすべてが標的になりうるため、がんや免疫異常などの分野だけでなく、生活習慣病を含むすべての医療分野がプレシジョンメディシンの対象になるだろう。

一方で、わが国においてプレシジョンメディシンを実現していくためには問題点も多く、重点的な対応が必要である。まず、ゲノム解析と分子標的薬とをつなぐ臨床試験推進のためのシステム整備が必要である。がん治療においては遺伝子異常と分子標的薬の対応は腫瘍種によって異なっているため、バスケット試験のような腫瘍横断的な臨床試験を能率的に行っていかなければならない。また、ビッグデータと言われる膨大なゲノムデータを臨床に結びつけるためのデータサイエンスはプレシジョンメディシンの基盤であり、人工知能（AI）導入も視野に入れた設備の充実化および人材の育成は急を要している。さらに、生体分子情報に基づく分子標的薬剤の開発を進めるための基礎研究の充実も必要である。

最新のデータによれば、正常人において、がんの発症に先行して遺伝子異常が蓄積されていることが様々な臓器において示されている。これらの情報に基づいて先行してそれらの異常を是正すれば、従来の「予防」の概念を超えた「先制医療」も可能になるだろう。以上のように、未来に向けたプレシジョンメディシンの発展とその実用化への期待は極めて大きい。

医療分野における AIの活用に向けた法的課題

新保 史生
Fumio Shimpo
慶應義塾大学 総合政策学部 教授

1．AIブームの終焉か収束か

今回の連載企画であるシリーズ「AIと医療」は、第3次AIブームにおいて議論すべき諸課題を論ずることを目的としている。にもかかわらず、今回の拙稿は、その目的に水を差すような見出しから始まり申し訳ないが、AIブームは2018年を境に転機を迎えるものと思われる。ブームとしては終焉を迎えるのか、過度な期待が落ち着いて地に足が着いた検討や議論へと収束へと向かうのであろうか。

第3次AIブームの到来によりAIの利用への期待が高まる一方で、現時点でAIに委ねることができる作業は限られており無限の可能性とのギャップが認識されつつある。AIと高度な情報処理システムとの違いが曖昧なまま、枕詞としてのAIという単語が多用されることによって、AIという用語そのものの価値の希釈化が顕著になりつつあることなどが、ブームの終焉か収束に向かう要因になりつつあるように思う。

AIの一般的なイメージとして、汎用型AIのように万能な能力を有し人間同様に自律的な判断を行う高度な知的システムとしてのイメージがある。しかし、現時点ではそのような汎用型AIの開発は途上であり社会において実装されるには今後も相当な時間を要する。そのため、夢のようなAIの活用という薔薇色の未来は幻想のまま幻滅期へと向かい、今後は、幻想が徐々に現実的な可能性や問題に関する研究や検討へと向かうことになるのであろう。一方で、汎用型AIのような夢物語は遠い将来における期待として認識がなされるとともに、着実に進化を遂げている特化型のAIは確実に進化を続けている社会に浸透してくのであろう。

シリーズ「AIと医療」は、初回は山田誠二先生が歴史的、世界的な人工知能を取り巻く状況に関する概論を展開され、第二回は久木田水生先生が人工知能の倫理面について考察されている。第三回の本稿の位置づけは、法的側面における考察である。とともに第四回は、川村隆浩先生が「人工知能の説明性と人間の役割（仮題）」を執筆される予定であり、第五回以降は医療分野における各種AIの研究開発状況等をテーマとした内容が企画されている。次の段階のAIをめぐる議論に進むためにも、AIの活用の可能性が期待されている医療分野における諸課題の検討を通じて、AIへの過度の期待と誇張された畏怖や脅威論からようやく脱した研究開発や議論が行われる段階に移行するためのきっかけとしたい。

2．手術支援ロボットの誤作動判決

今から10年ほど遡る2005年に手術ロボットの事故が発生し裁判で争われた事例がある。手術支援ロボット「ダヴィンチ」が、手術中に緊急停止し手術が中断した結果、後遺障害が残り損害賠償請求訴訟が提起された。手術支援ロボット・システムの誤作動に伴い生じた損害について争われた最初の裁判である。（Mracek v. Bryn Mawr Hosp., 610 F. Supp. 2d 401(2010)）

この事件では、手術支援ロボットの使用に起因して生じた損害について争われた。誰がその責任を負うのかという点について、手術支援ロボット・システムの開発者や製造者の製造物責任なのか、当該システムの販売・納入及び保守管理を行う業者の責任なのか、それを導入する病院や自然人の医者による責任なのか、手術支援ロボットの使用に伴い生じた損害の賠償責任のあり方が問題となった。

本件では、電子機器の誤作動により引き起こされた損害による法的責任が問題となっており、原告は手術支援ロボット・システムの製造者と使用者である病院の双方を訴え、あくまで現在の法制度においてロボットの機能不全によって引き起こされた被害への対応が争点となっている。

手術支援ロボットの誤作動によって後遺症が残った事例であったため、損害賠償責任が認められてしかるべき事例と考えられたが、判決では原告の敗訴に終わった。

手術支援ロボットの誤作動に起因する損害による賠償を請求するにあたっては、米国の不法行為法第402A条（第二次不法行為法リステートメント：不法行為責任の注釈書）において、当該製品に欠陥があり、その欠陥に関し当該製品が製造業者の管理可能な状況において存在し、さらにその欠陥が原告の損害の直接的な原因であることを立証する責任が原告側にある。この点につき、原告が専門家による立証を行わなかった結果、手術支援

ロボットの欠陥も、同ロボットに起因する損害との因果関係も証明することができなかったことが原告敗訴の要因である。

この事例は、手術支援ロボットについて、人間が操作し人間の意思で動作しうる範囲のロボットに起因する事故について争われたに過ぎない。つまり、産業用ロボットのようにプログラムされた動作範囲でしか動作せず、その挙動も想定可能なロボットの製造物責任やその使用者の責任の観点から検討が可能な事例である。しかし、この事件が提起した問題は、人間の意思で動作範囲も限られるロボットでさえも、その使用に伴って事故や誤作動に伴う問題が発生した時にどのような責任が生じ、誰が責任を負うのかについて、ロボットに起因する損害との因果関係を証明することができない場合、損害賠償等の責任を追及することができない場合があることを示したと言える。

つまり、今後、医療分野において用いられつつあるAIの誤作動によって損害が生じる事態が生じた場合、AIの判断と損害との因果関係を証明することができない場合の患者の不利益は大きい。

本シリーズで取り上げているAIは、人間が操作する手術支援ロボットとは異なり、自律的に動作をすることができる点が、プログラムされた動作のみを実行する従来からのロボットとは異なるところである。よって、動作範囲が予見可能な手術ロボットの誤作動に伴う責任についても、それを立証することが困難であった事例から10年を経て、AIの判断に依拠することによって予見できない可能性がある誤作動や暴走に伴う損害が発生した時に、その責任の所在はおろか、責任を追及することが果たして可能なのか、現時点では先例も存在しないことから誰も確定的な判断を示すことができない。

3．医療分野におけるAIの利用への期待

医療分野におけるAIの利用は、人間の限られた知識の範囲で治療の判断をするのとは異なるインパクトを持つ。膨大な量の医学関係の文献・資料などの情報や、電子化されたカルテから過去の症例等を解析して、医師の診断時に病気や治療法を判断することができることから、その可能性には多大な期待が寄せられている。とりわけ、内視鏡やMRIで撮影した画像認識などのAIが得意とする分野においては、カメラで撮影した画像を人間が確認して診断するのとは格段に確実かつ効率的な判断をすることができると考えられている。例えば、病理診断の支援において、手術で切除する範囲の確認などをする病理医の見落としの防止をAIによって支援することへの期待は高い。

しかし、AIによる判断は正確かつ確実で信頼できるものであると必ずしも検証できない側面があるとともに、AIに依拠した診察によって医師が診断をすることについての是非も考えなければならない。

例えば、今後、医師が直面する問題として、AIによる診療支援の結果、AIが示した判断と、医師の自らの経験に基づく診断結果が異なる場合、どちらの判断を優先して診断をすべきなのか。また、その判断は、AIを用いた医師が最終的にAIの判断と自らの診断について、医師がどちらの判断を選択するのかを決定して良いのか。または、AIと医師の診断については、インフォームド・コンセントに基づいて患者にいずれの結果も提供した上で、最終的な選択は患者に委ねるべきなのか。

AIを用いた診察によりAIが提示した診断と医師の診断結果が異なる場合に、最終的に、どちらの判断が正しいのかはその時点では誰も検証することができない。したがって、医師の責任の軽減という観点からすると、両方の診断結果を患者に提示した上で、最終的な決定を患者に委ねることによって医師が最終的な判断をせず、その判断についての責任という観点からは、インフォームド・コンセントが、逆に、医師の責任を軽減するための手段として用いられることになる。

AIの特徴は、その判断の過程を経て最終的にアウトプットが出た時点で、なぜ、そのような結論に至ったのか検証することが難しい点にある。例えば、DNA鑑定の有効性が提唱されながらも、鑑定の結果、犯罪者

新保 史生
Fumio Shimpo

Profile

略歴

慶應義塾大学総合政策学部教授　博士（法学）。専門は、憲法、情報法、ロボット法。個人情報保護委員会専門委員、憲法学会常務理事、情報通信学会常務理事、法とコンピュータ学会理事、総務省情報通信政策研究所特別研究員、経済協力開発機構（OECD）デジタル経済セキュリティ・プライバシー部会（SPDE）副議長(2009-2016)。情報ネットワーク法学会「ロボット法研究会」主査。近著として、『ロボット法』Ugo Pagallo 著、新保史生監訳、勁草書房(2018)、「ロボット・AI と法をめぐる国内の政策動向」人工知能学会誌 32 巻 5 号(2017)PP.665-671.「ロボット法をめぐる法領域別課題の鳥瞰」情報法制研究創刊号(2017)PP.65-78.「ロボット法学の幕開け」Nextcom27 巻(2016)（Nextcom 第 6 回情報通信論文賞受賞）。

であると断定された人物が、実は、事後的には犯罪とは関係がない無辜の人物であったことが判明する事例が現に存在する。AIによる判断についても、そのような誤判が生ずる可能性があることは否定できない。AI医療過誤について、法律家はどのように対応すべきなのか。

4．AIの利用とプライバシー

医療分野におけるAIの活用への期待は、効率的な診察の支援から治療方針の決定に至る過程にとどまらない。医師が診断時に病気や治療法をしぼりこむことで不要な投薬や治療に要する費用の節減に繋がることによって、医療費の抑制や社会保障の在り方を考える上で有用な情報の解析を行うことも期待できる。医療費の適正化を推進したり個人の健康増進に資するサービスの提供に活用することもできるであろう。それに伴い、情報の取扱いをめぐる問題についても配慮が必要である。

医療・健康分野における情報は、個人の身体や健康状態と密接に関わる情報であるため、情報の性質が非常に機微性が高いという特徴がある。そのため、機微性が高い情報の取扱いによる個人のプライバシーへの影響にも留意する必要がある。

AIの利用により、テキストデータだけでなく、画像データや遺伝子解析の結果に至るまで、医療現場において取り扱うあらゆる情報を複合的に解析することが可能になる同時に、それらには個人のプライバシーに直結する情報が含まれるため、その分析には細心の注意が払われてきた。そのため、膨大な量の医療情報の活用については、プライバシー保護の観点から様々な萎縮効果が生じているのも事実である。情報の分析によって有益な施策立案にも活用できる余地が残されているものの、その利用方法を誤ると著しいプライバシー侵害が生ずる可能性があるため、一部の研究目的においてのみ利用することが認められてきた経緯がある。

とりわけ、個人情報保護法が制定されて以降は、いわゆる「過剰反応」と呼ばれる問題が生じた。病院では、患者の氏名を窓口で呼ばずに番号で表示したり、病室にも氏名表示を行わないなど、本来、個人情報保護法が定める個人情報取扱事業者の義務の観点からは、具体的に法令のどの条文を根拠にこのような対応が必要とされるのか、実際には説明ができない対応が散見される。念のために、医療機関においては、プライバシー保護の観点から患者個人のプライバシーを尊重するための対応が行われてきており、個人情報保護法とは関係なくそのための対応であると解することはできる。

しかし、患者の氏名表示をしない根拠と思料される個人情報保護法23条が制限する個人データの第三者提供は、「本人同意」に基づいて問題なく提供することが可能であり、患者の取り違えや処方箋の誤った交付などを防ぐことは、同法の適用除外である「生命・身体」の保護の趣旨からも本人同意がなくても法令違反に問われることはあり得ないと言えよう。

このように、医療機関においては過剰反応と評価できる対応が散見される一方で、AIの活用の可能性をはじめ、新たな情報技術を医療において利用するに際し、様々な情報の取得や連結、解析が行われることについて、個人のプライバシー保護や文字通りの個人情報保護の観点からの問題を指摘する議論は少ないように思われる。

AIを用いた医療情報の分析は、病室に患者の氏名を表示しないという対応とは異なる次元で個人のプライバシーに対し侵襲度が高い問題を生じさせる可能性が高いことに留意する必要がある。

5．医療分野におけるAIの活用に向けて

手術支援ロボットのように、人間が操作して動作するものとは異なり、人間が直接指示したり操作することなく、AIの判断によって誤った動作がなされることによって生ずる問題や損害について、誰がどのように法的責任を負うのか検討が求められている。

故意または過失によって他人の権利・利益などを侵害する行為を不法行為というが、AIの使用により他人に損害を与えた場合、不法行為責任を問われることになる。その場合、不法行為責任論においては、不法行為責任自体が過失責任によって事故などの結果発生の予見可能性を前提としているため、人間の制御範囲を超えてAIが自律的に判断した結果への責任を開発者や製造者に負わせることは難しい。そうなると、無過失責任（加害者がその行為について故意・過失がない場合でも損害賠償責任を負うこと）としての製造物責任を誰が負うか考えなければならないが、AIによる自律的な判断による結果生じた損害について、どのように製造物責任を問うことができるだろうか。AIが搭載されたロボットの欠陥であれば従来通りの解釈により製造物責任を問うことができるにせよ、AIにより動作する製造物の欠陥について予防的な対策を事前にすべて講じることは困難であると考えられる。

無体物としてのプログラム単体としてAIの暴走や制御不能による損害が発生した場合の責任については、誰が責任を負うのか現行の法制度では明確に判断できない可能性もある。

医療分野におけるAIの活用のためには、新たに導入する技術の利便性とともに、その取扱いによって生ずる可能性がある法的課題について精緻な議論や検討が求められている。

社会保障の将来予測と高齢者の健康

小塩 隆士
Takashi Oshio
一橋大学経済研究所 教授

はじめに

本格的な高齢化社会を迎えるに当たって、医療・介護・年金等の社会保障の仕組みはどこまで持続可能なのだろうか。この小論では、社会保障給付費や財政健全化をめぐる政府見通しを取り上げ、その問題点を簡単に議論するとともに、高齢者医療に関して必要となる政策対応を考えてみる。

社会保障給付費の政府見通し

最初に、社会保障給付費の政府見通しを簡単に紹介しておこう。内閣官房・内閣府・財務省・厚生労働省は今年5月、共同で「2040年度を見据えた社会保障の将来見通し（議論の素材）」を経済財政諮問会議に参考資料として提示した。こうした公式の将来予測が明らかにされたのは、2012年3年に厚生労働省が発表して以来、実に6年ぶりのことである。

図1は、その見通しで示された推計結果をまとめたものである。2018年度で121.3兆円となる社会保障給付費は、団塊の世代が75歳以上となる2025年度には約140兆円、団塊ジュニア世代が65歳以上となり、高齢化のピークを迎える2040年度には約190兆円となる。名目GDP比で見れば、2018年度の21.5%から2040年度には23.8-24.0%に上昇する。2025年度までなら、ほぼ横ばいにとどまっている。

おそらく、国民の間では、高齢化の進展で社会保障給付が膨らむというイメージが共有されていると思う。しかし、今回の試算結果は意外と落ち着いている。一部報道では、2040年度には社会保障給付は現在の1.6倍に増える、といった形で試算結果が紹介されている。しかし、名目GDP比で見れば、社会保障給付が雪だるま式に拡大して手に負えなくなるとは言えない。

さらに言うと、2012年に厚生労働省が示した試算は2025年度までだが、そこで推計された2025年度の給付額は148.9兆円だったから、今回の推計では同年度時点で約8兆円少なくなっている。いわゆる「2025年問題」は、数字の上ではいくらか軽減されている格好になっている。

政府見通しの中でこのように給付費が節約できているのは、2012年以降進められてきた一連の社会保障改革の効果が盛り込まれているからである。例えば、医療では、薬価制度の抜本改革、地域医療構想、第3期医

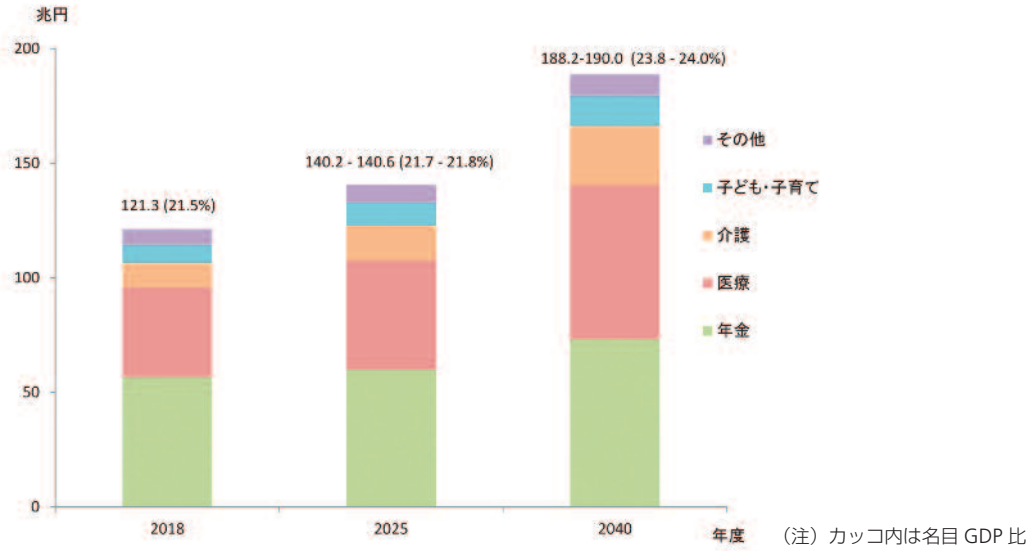

図 1　「2040 年を見据えた社会保障の将来見通し」で示された社会保障給付費の推計

療費適正化計画などが決められ、一部はすでに着手されている。介護では、要介護度が低い軽度者に対する介護サービスの選定、施設から在宅への誘導、長期療養する高齢者の医療を介護保険で手当てする医療機関の見直しなどが行われている。年金では、給付総額を現役層の保険料負担能力に自動的に調整する、「マクロ経済スライド」という仕組みが給付水準の上昇に対する重石となっている。以上の結果、社会保障給付費の増加は基本的に制御可能な程度にとどまっている。

問題は、改革がどこまでうまく進むかである。政府内でも、この見通しの公表をめぐって懸念があったと伝え聞く。つまり、見通しがかなり楽観的なので、社会保障改革を進める必要はあまりなさそうだ、という印象を国民に与えるのではと危惧する意見もあったようである。見通しの数字は、あくまでも現在計画されている改革が想定通りに進むことを前提としたものである、という点に改めて注意が必要だろう。

先送りされた財政健全化目標

それでは、仮に社会保障改革が順調に進み、社会保障給付費の増加が想定通り抑制されれば、よく耳にする財政赤字の拡大という問題は回避できるのだろうか。答えは、残念ながら「ノー」である。政府は6月、「経済財政運営と改革の基本方針」、いわゆる「骨太の方針」を発表した。それによると、20年度までの達成を目指されていた、国と地方の基礎的財政収支（プライマリーバランス＝PB）の黒字化は2025年度にならないと達成されないことになっている。つまり、社会保障改革が順調に進んだとしても、財政健全化の達成時期の目標は先送りされることが分かっている。

どうしてそうなったのだろうか。内閣府が公表している「中長期の経済財政に関する試算」を見れば分かるように、PB試算の前提となる名目経済成長率の将来見通しを下方修正したことが最大の原因となっている。内閣府はこれまで、経済の実勢から見て高すぎる経済成長率を設定し、税収の順調な自然増による財政健全化の道筋を描いていた。しかし、その成長率の設定に無理があるという批判は当初からあり、内閣府は今年1月にその見通しを幾分引き下げている。20年度のPB黒字化は、当初の成長率の見通しの下でもかなり難しかったが、見通しの修正で目標達成の時期の5年先送りが決定的になった。

内閣府内部でも、高めの成長率を無理やり設定して財政健全化を進めるというこれまでのシナリオを、このまま維持するのは難しくなったという判断が働いたはずである。しかし、今回の修正においても、名目経済成長率は、2018年の1.7%から2020年代半ばには3.5%へと順調に回復するという楽観的な想定が置かれている。「アベノミクス」が奏功して景気が順調な拡大経路に乗り、インフレ率も2%という目標を早晩達成できるという想定だ。しかし、その想定はどこまで現実的だろうか。

このように考えると、将来予測にはかなりの不確実性が伴っていることが分かる。本格的な高齢化を迎えるに当たって、政府の社会保障改革・財政運営が盤石な態勢にあるともなかなか考えにくい。もちろん、消費税率の引き上げによる税収拡大は誰もが思いつく改革案だが、消費増税には極めて大きな政治的エネルギーが必要である。来年に予定されている10%への税率引き上げに際しても、政治的な思惑を反映して、すでにさまざまな緩和措置が議論されている。税収効果は限定的であろう。しかも、冒頭に紹介した政府見通しによる社会保障給付費の増額は、確かに抑制気味ではあるものの、消費税換算では、6%前後の税率引き上げが必要となる。低所得層の負担増への対応を始めとして、実現には相当の困難が伴うことになる。

高齢者の健康増進―予防医療の重要性

それでは、高齢化という人口動態的な圧力を乗り切るために、国民にとって受け入れやすく、しかも、国民の幸せにもつながる解決策はないだろうか。筆者は経済学者であるが、わざわざ経済学を持ち出さないで

小塩 隆士
Takashi Oshio

Profile

略歴

1960 年京都市生まれ。東京大学教養学部を卒業後、経済企画庁（現内閣府）勤務等を経て、2009 年より現職。大阪大学博士（国際公共政策）。専門は公共経済学。主な著書に『くらしと健康―「健康の社会的決定要因」の計量分析』（2018 年、岩波書店）、本稿の内容に関連する論文として、“Preventive impact of social participation on the onset of non-communicable diseases among middle-aged adults: a 10-wave hazards-model analysis in Japan,” Preventive Medicine, 2019, 118, 272-278 (with Mari Kan) などがある。

も直感的にも理解しやすい、しかも効果が期待できる方策として、次の2つを指摘しておこう。

第1は、当然ながら、高齢になってもできるだけ健康でいられる社会を目指すことだ。

社会保障は、病気になるリスク、要介護状態になるリスク、あるいは高齢になって働けなくなるリスクに備える社会的な仕組みである。しかし、そうしたリスクは高齢時に集中的に現実のものとなる傾向があるので、社会保障をめぐるお金の回り方は若年層から高齢層へという、年齢階級間の所得移転をどうしても伴うことになる。

医療も、その例外ではない。図2は、1人当たり医療費と医療にかかる負担額（自己負担額と保険料〔労使計〕の合計）を年齢階級別に見たものである。この図からも明らかなように、1人当たり医療費は加齢とともに急速に増加する。30歳代前半では年間11万円であるのに対して、後期高齢者入りする70歳代前半では77.7万円へとほぼ7倍に高まる。その一方で、1人当たり負担額はそれぞれ25.9万円、13.9万円だから、医療保険制度を通じてかなり大きな所得が若年層から高齢層に移転することになる。

もちろん、こうした年齢階層間の所得移転はどうしても発生する性格のものであり、それ自体を問題視する必要はない。しかし、高齢化が進む中では、そうした所得移転がどこまで維持できるかはやはりしっかり考えていく必要がある。国民だれもが健康な生活で高齢を迎えることができれば、それだけ医療費が削減でき、不必要な負担を若年層に求める必要はなくなる。そうした状態の実現が望ましいことに、疑いの余地はないだろう。

この点に関して、この図は興味深いことを示唆している。1人当たり医療費は、特定の年齢を境にして非連続的に増加するわけではない。30、40歳代から50歳代、60歳代へと歳を重ねるにしたがって、連続的に、しかも累積的に増加している。日常生活を営む中で発生するさまざまな疾病リスクが加齢とともに高まり、互いに増幅していく。社会疫学の言葉で言えば、「ライフコース・アプローチ」的な視点が必要になる状況が進む。

したがって、高齢者医療の削減を目指すためには、高齢時になってからでは遅すぎることも容易に推察できる。できるだけ早い段階から、疾病リスクの発生や増加を抑制する、まさしく予防医療の取り組みが求められる。しかも、この図が示す医療費の累積的な増加パターンは、予防医療の取り組みが進むと、その効果も累積的に発生する可能性を示唆している。

予防医療の具体的な在り方については、筆者は専門家ではないので、本誌に所収されている、専門家の方々の論考に委ねたい。ただし、経済学や社会学から見ても興味深い最近の研究動向として、町内会やボランティア活動、スポーツや趣味の同好会への参加など、社会活動の予防医療的効果を指摘する研究が増えていることを指摘しておこう。高齢者が社会活動に参加していると、要介護状態になる確率や死亡率が統計的に見て有意に低下することを示す研究は内外でかなり増えている。最近では、生活習慣病の種類によっては、社会参加の経験があると発症リスクが抑制されることを示す研究も現われ始めている。こうした研究がさらに進めば、予防医療の範囲は医療政策にとどまらず社会政策にまで広がることになる。

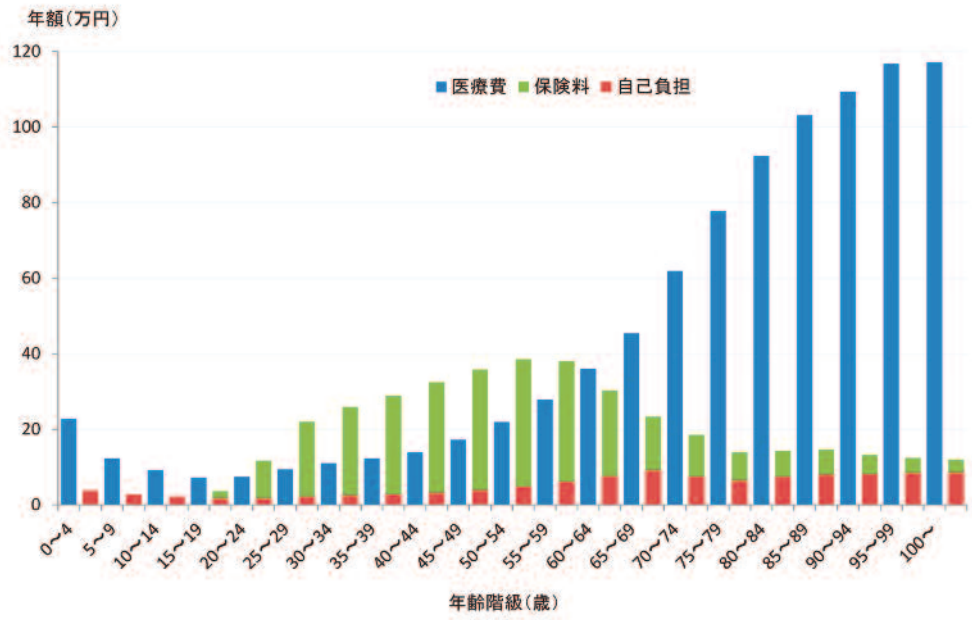

図2　年齢階級別1人当たり医療費、自己負担額及び保険料の比較（2014年度）
（出所）厚生労働省「厚生労働白書」（2017年）図表3-1-9に基づき、筆者作成。

「支えられる」人を「支える」人へ

議論を医療分野に限定すれば、高齢者の健康増進を目指す第1の方策だけで話はとりあえず完結する。しかし、社会保障の持続可能性を高めるという政策目標のためには、それだけでは話は完結しない。議論をもう一歩先に進めて、健康になった高齢者に、その成果をできるだけ社会に還元していただく仕組みを整備していくことが必要となる。これが、第2の方策である。

前述のように、社会保障の仕組みは、お金の回り方だけを見れば、若年層が高齢層を支える構造になっている。そこでは、若年層は「支える」人、高齢者は「支えられる」人として位置付けられる。しかし、昔に比べて健康になった高齢者を一律に「支えられる」人と位置付けてしまうとどうなるだろうか。社会保障財政が必要以上に悪化するだろうし、それ以上に、社会全体で生産と消費のバランスが崩れるという深刻な問題が発生する。

そこで、図3を見てみよう。この図は、総務省「国勢調査」厚生労働省「生命表」に基づき、1975年と2015年の2時点において、男性の各年齢における平均余命と就業率との関係をプロットしたものである。ここでは、平均余命を各年齢における健康状態を示す代理指標として捉えている。歳をとれば健康状態が悪化し、働きにくくなって就業率が低下するので、曲線は右上がりになるが、曲線は右下にシフトしている。簡単に言ってしまえば、健康状態は同じであっても、人々は昔に比べて働かなくなっている。

例えば、2015年の曲線で65歳に対応する点から真上に直線を引くと、1975年の直線にほぼ58歳のところでクロスする。つまり、2015年時点で65歳の人は、1975年時点では58歳の人と同じくらい健康である。ところが、就業率はこの間に約32ポイント低くなっている。これ自体は、けっして非難すべきことでない。経済成長による生活水準の向上とともに、「国民皆保険」のおかげで人々はより健康になり、「国民皆年金」のおかげで、あくせく働かないでも豊かな生活を過ごせるようになった。これは、まさしく社会保障充実の成果として高く評価すべき点である。

しかし、その一方で、世の中を「支える」側に立っていておかしくない人たちが、「支えられる」側に立っているという状況には、社会的に見て「もったいない」側面がないだろうか。もちろん、高齢になれば疾病リスクが高まり、健康状態の個人差も広がる。そのために、すべての高齢者に対して「もっと働いてください」と要求することは無理だし、適切でない。しかし、高齢者が働く機会を不必要に抑制し、その結果、社会保障の財政構造に必要以上に負担をかけている仕組みは改めるべきだろう。具体的には、公的年金の支給開始年齢や高齢者雇用の在り方を含め、高齢者を念頭に置いた「働き方改革」が求められる。高齢者の「働き方改革」は、予防医療の成果を経済全体に還元し、社会保障制度の持続可能性を向上させるために必要となる。

まとめ

社会保障給付や財政健全化をめぐる政府の見通しには、やや危うい面がある。高齢化の圧力は、それほど簡単に解消できるものではない。（1）予防医療によって疾病リスクの発生や増幅を早い段階か抑制し、高齢者の健康増進を目指すとともに、（2）高齢者就業の抑制要因をできるだけ解消し、高齢者をできるだけ社会を「支える」側に立っていただく制度改革を進める、という二本立ての政策対応が必要になる。

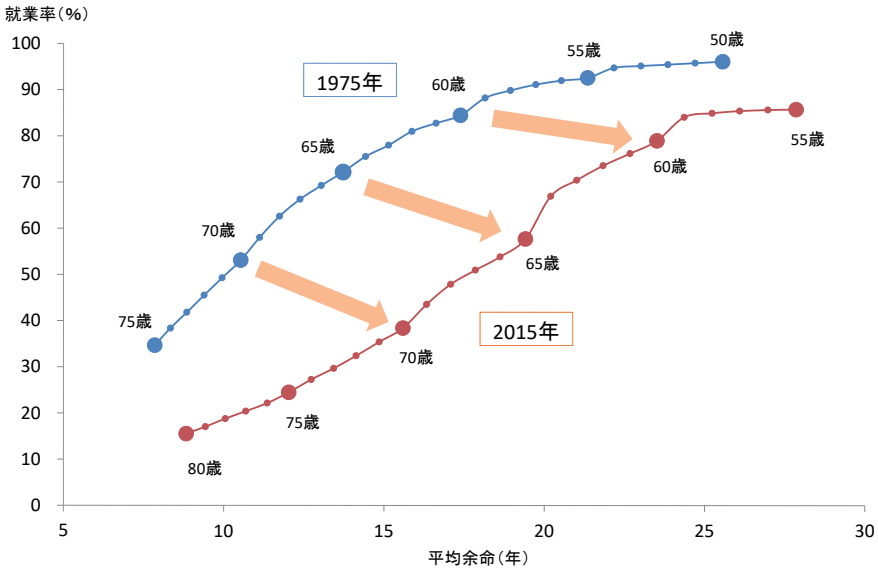

図3　高齢者の平均余命と就業率との関係（男性）
（出所）総務省「国勢調査」厚生労働省「生命表」より筆者作成。

JavaScriptを用いるメタアナリシス

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

ウェブページはHTML (Hyper Text Markup Language) で記述され、EdgeやChromeなどのブラウザー・ソフトで開くと、文章、画像、アニメーション、動画、サウンドが提示される。通常はHTMLのファイルはサーバーに置かれ、インターネットを介してデータを読み込んでそれぞれのPCでウェブページが表示されるが、自分のPCに保存されたHTMLファイルも同様に開いて見ることができる。HTMLは現在HTML5となり、Canvasという画像のための要素を使えるようになった。

ウェブページの文字の色・大きさ・背景の色や配置などを指定する言語として、CSS（Cascading Style Sheets）が用いられ、スタイルシートと呼ばれている。また、JavaScriptはウェブページに動的なあるいはインタラクティブな仕組みを与えるために用いられるプログラミング言語である。さらに、jQueryはJavaScriptの機能を拡張し、より簡単な記述でさまざまな機能を実現するために用いられている。統計解析のためのさまざまな関数をJavaScriptで記述したライブラリとしてjStat[1]が公開されている。

これらはいずれも多くのプログラマーの参加で開発され、フリーで公開されているものであり、多数の書籍やウェブサイトで解説、使用法などの情報が得られる[2]。これらを用いるプログラムはテキストファイルとして、メモ帳や類似のソフト、Notepad++[3]などのテキストエディターを用いて記述することができる。Notepad++はRやJavaScriptなどさまざまなプログラミング言語の記述に対応しており、カッコの対応、同じ語句は色付きで表示されるなど、書き間違いを減らすための機能がある。今回は、Notepad++でHTMLファイル、JavaScriptファイルの記述を行った。

今回の目的はウェブブラウザーで開いて、Excelで用意したデータからメタアナリシスを実行し、Forest plotとFunnel plotを作成するプログラムの作成である。現時点ではRの方が関数、ライブラリが豊富であり、スクリプトの記述法、パッケージの管理についても、統計解析に向いていることは間違いないが、今後、JavaScriptのMath関数やjStatのような統計解析ライブラリが充実、あるいはJavaScriptで記述したさまざまな統計解析のプログラムが開発されてくると、ウェブページでデータの入力、出力を行う手法は利便性が高いので普及する可能性がある。

メタアナリシスのための計算式

メタアナリシスのための計算式はさまざまな成書に紹介されているが、今回は、Cochrane Review Manage[4]で用いられている計算式[5]を用いた。メタアナリシスの手法としては分散逆数法Inverse-variance methodを用い、リスク比（Risk ratio, RR）、リスク差（Risk difference, RD）、オッズ比（Odds ratio, OR）、平均値差（Mean difference, MD）、標準化平均値差（Standardized mean difference, SMD）、ハザード比（Hazard ratio, HR）の6種類の効果指標に対応するものとした。

いずれの場合も、各研究の効果指標の値と95%信頼区間を算出し、その値から分散を求め、分散の逆数を重みとして固定効果モデルによる統合値を算出する。次に、ランダム効果モデルとしてDerSimmonian-Laird法により、Q統計値、さらに研究間のばらつきの指標であるτ^2値を計算する。各研究の分散にτ^2値を加算した値を重みとしてランダム効果モデルの統合値および95%信頼区間を算出する。また、Q統計値から研究間のばらつきの指標であるI^2も算出し、統合値に対するZ値とそれに基づくP値も算出する。今回は、DerSimmonian-Laird法[6]を用いているため、Rのmetaforパッケージ[7, 8]でデフォルトとして用いられているREML（Restricted maximum likelihood）法と若干異なる統合値と95%信頼区間が得られる。

まずアウトカムが二値変数の場合では、それぞれの研究に対して、RR, RD, ORとその標準誤差（Standard error, SE）の計算を行う。

表1　二値変数のアウトカム

研究 $_i$	アウトカム（＋）	アウトカム（－）	症例数
介入	rt_i [a_i]	nt_i - rt_i [b_i]	nt_i [n_{1i}]
対照	rc_i [c_i]	nc_i - rc_i [d_i]	nc_i [n_{2i}]

表1に解析される人数のデータを示す。[ ]内はReview Managerの解説の表記である（引用文献4のTable 1）。以下に示すスクリプトではrt[i], nt[i], rc[i], nc[i]という記述を用いて、配列変数として、研究iの介入群でアウトカム（＋）すなわちイベントが生起した人数、介入群の分母にあたる症例数、対照群でアウトカム（＋）すなわちイベントが生起した人数、対照群の分母にあたる症例数を表している。

個々の研究におけるRR、ORおよびそれらの対数スケール上での標準誤差は次の式で計算される。RR、ORは対数変換すると分布が正規分布に近似するため、標準誤差は対数スケール上での値を用い、重みや95％信頼区間の計算に用いる。なお、RRはイベント率の比になるが、RRの対数はイベント率の対数の引き算になる。すなわち、$\ln[(rt_i/nt_i)/(rc_i/nc_i)] = \ln(rt_i/nt_i) - \ln(rc_i/nc_i)$となる。すなわちベースラインリスクと介入の場合のリスクの対数の値の差であり、リスク差を別のスケールで表したものと考えることができる。リスク比の対数がマイナスの場合は、リスクが低下すること、逆にプラスの場合はリスクが増えることを意味する。元のリスク比では前者の場合1以下、後者の場合1以上の値となり、1の場合はゼロとなる。また、表1の中央4つのセルの内0の値がある場合、すなわちゼロイベントの群がある場合は、4つのセルの値に0.5を加算して効果指標の値を計算する。

$RR_i = (rt_i/nt_i)/(rc_i/nc_i)$

$SE\{\ln(RR_i)\} = \sqrt{(1/rt_i + 1/rc_i - 1/nt_i - 1/nc_i)}$

$OR_i = [rt_i/(nt_i - rt_i)]/[rc_i/(nc_i - rc_i)]$

$SE\{\ln(OR_i)\} = \sqrt{[1/rt_i + 1/rc_i + 1/(nt_i - rt_i) + 1/(nc_i - rc_i)]}$

個々の研究のRDおよび標準誤差は以下の式で計算される。RDの場合は、対数変換は行わない。またゼロイベントの場合の調整も行われない。

$RD_i = rt_i/nt - rc_i/nc_i$

$SE\{RD_i\} = \sqrt{[rt_i \times (nt_i - rt_i)/nt_i^3 + rc_i \times (nc_i - rc_i)/nc_i^3]}$

連続変数の場合は、表2に示すデータを解析することになる。[ ]内はReview Managerの解説の表記である（引用文献4のTable 2）

表2　連続変数のアウトカム

研究 $_i$	症例数	平均値	標準偏差
介入	nt_i [n_{1i}]	mt_i [m_{1i}]	st_i [sd_{1i}]
対照	nc_i [n_{2i}]	mc_i [m_{2i}]	sc_i [sd_{2i}]

MDとその標準誤差は以下の式で計算される。

$MD_i = mt_i - mc_i$

$SE\{MD_i\} = \sqrt{(st_i^2/nt_i + sc_i^2/nc_i)}$

SMDとその標準誤差は以下の式で計算される。

$N_i = nt_i + nc_i$

$s = \sqrt{\{[(nt_i - 1)st_i^2 + (nc_i - 1)\,sc_i^2]/(N_i - 2)\}}$

$SMD_i = [1 - 3/(4N_i - 9)](mt_i - mc_i)/s_i$

$SE\{SMD_i\} = \sqrt{\{N_i/(nt_i \times nc_i) + SMD_i^2/[2 \times (n_i - 3.94)]\}}$

HRの場合は、各研究のハザード比の対数の値$\ln(HR_i)$および対数スケール上でのその標準誤差の値$SE\{\ln(HR_i)\}$を用いる。

固定効果モデルの分散逆数法では、これら各研究の効果指標の推定値 $\hat{\theta}_i$を、SEの二乗した値の逆数を重みw_iとして重みづけ平均値を算出することでメタアナリシスの統合値を得る。対数変換した場合は、そのエクスポネンシャルを求める。また、重みの総和の平方根の逆数が統合値の標準誤差となる。

研究iの効果指標の重み： $w_i = 1/(SE\{\hat{\theta}_i\})^2$

固定効果モデル統合値：$\hat{\theta}_{IV} = \Sigma(w_i \times \hat{\theta}_i)/\Sigma w_i$

統合値の標準誤差： $SE\{\hat{\theta}_{IV}\} = 1/\sqrt{(\Sigma w_i)}$

研究間のばらつきの指標の一つであるQ統計量は次の式で計算される。

$Q_{IV} = \Sigma(\hat{\theta}_i - \hat{\theta}_{IV})^2$

Q統計量はすべての研究の効果指標の値が同じであるという帰無仮説の元で、研究数をkとした場合、自由度k–1のカイ二乗分布に従い、P値を求めることができる。

研究間の異質性の指標として用いられるI^2統計量は以下の式で計算される。maxはいずれかの大きい値という意味である。

$I^2 = \max\{100\% \times (Q_{IV} - (k - 1)/\,Q_{IV}, 0\}$

ランダム効果モデルのメタアナリシスの場合は、各研究の効果指標の値（またはその対数）は平均値θ、分散τ^2（タウ二乗）の正規分布に従うとみなす。

$\theta_i \sim N(\theta, \tau^2)$

この分散の推定値は以下の式で計算される。

$\hat{\tau}^2 = \max\{[Q - (k - 1)]/[\Sigma w_i - (\Sigma w_i^2)/\Sigma w_i], 0\}$

DerSimmonian-Laird法の場合は、この$\hat{\tau}^2$を重みに加算した上で、同様の計算を行って、統合値を算出する。DerSimmonian-Laird法によるランダム効果モデルの重みw_i'は次の計算式で算出される。

$w_i' = 1/[(SE\{\hat{\theta}_i\})^2 + \hat{\tau}^2]$

統合値 $\hat{\theta}_{DL} = \Sigma(w_i' \times \hat{\theta}_i)/\Sigma w_i'$

標準誤差 $SE\{\hat{\theta}_{DL}\} = 1/\sqrt{\Sigma w_i'}$

統合値の95％信頼区間の下限値、上限値は以下の式で算出される。

下限値 $= \hat{\theta} - SE\{\hat{\theta}\} \times 1.96$

上限値 $= \hat{\theta} + SE\{\hat{\theta}\} \times 1.96$

統合値に対するZ値を求め有意かどうかの判定に用いる。

$Z = \hat{\theta}/SE\{\hat{\theta}\}$

JavaScriptによる計算のためのスクリプト

上記のメタアナリシスに必要な計算を、データが与えられた場合、プログラムとしてはどのように実現するのかについて述べたい。データは後程述べるHTMLで記述されたウェブページのテキストエリアから取得する。

JavaScriptのMath関数で提供されるもの、すなわち自然対数Math.log( )、エクスポネンシャルMath.exp( )、平方根Math.sqrt( )、四捨五入Math.round( )、切り捨てMath.floor( )、絶対値Math.abs( )、円の描画に用いるπの値Math.PIおよび四則演算は足し算+、引き算–、掛け算*、割り算/を用いた。なお、JavaScriptでは+は文字列の結合に用いられるため、足し算の場合は、変数に1を掛け算する、すなわち1*を付けるなどの工夫が必要となる。統合値およびQ統計値に対するP値を得るためには、jStatのjStat.normal.cdf(z, 0, 1)関数とjStat.chisquare.cdf(qu, k–1)を用いた。

どのタイプの効果指標の場合でも、各研究の効果指標の値と標準誤差を計算し、95%信頼区間を計算する。その後の統合値の計算には共通の式を適用することができる。

RRの場合のスクリプトを以下に示す。上記の計算がプログラムとしてどのように実現されるかを見ていただきたい。

```
var es=[]; var esl=[]; var lwbd=[];var upbd=[];var se=[];
      //各研究のRRの値を格納する配列変数の宣言。
      //RRの対数を格納するesl、95%信頼区間の下限値を格納するlwbd
      //上限値を格納するupbd、標準誤差を格納するseの配列変数の宣言
if(emtype=="rr"){      //効果指標のタイプがリスク比の場合以下を実行。
for(i=0;i<k;i++){      //研究数k回分{}を繰り返し実行。iは0からk–1の値まで1ずつ増加させる。
es[i]=(rt[i]/nt[i])/(rc[i]/nc[i]);      //研究iのRRを計算し変数に格納。[ ]内は配列要素内の位置を設定。/は割り算。
esl[i]=Math.log(es[i]);      //RRの対数を関数で処理し返り値を変数に格納。
se[i]=Math.sqrt(1/rt[i]+1/rc[i]–1/nt[i]–1/nc[i]);
//標準誤差を計算し変数に格納。カッコ内の演算結果の平方根が格納される。
lwbd[i]=Math.exp(esl[i]–1.96*se[i]);      //対数スケール上での下限値のエクスポネンシャル。
upbd[i]=Math.exp(esl[i]+1.96*se[i]);      //対数スケール上での上限値のエクスポネンシャル。
}
}
```

HRの場合は以下のような処理を行う。

```
se=seh;      //HRの対数スケール上の標準誤差の値を変数seに格納。いずれも配列変数。
if(emtype=="hr"){      //iを1ずつ増やしながら研究数k回分{}を繰り返し実行。
for(i=0;i<k;i++){
es[i]=Math.exp(mt[i]);      //HRの対数をもとの比に戻して変数esに格納。
lwbd[i]=Math.exp(mt[i]–1.96*se[i]);      //95%信頼区間下限値。元のスケール。
upbd[i]=Math.exp(1*mt[i]+1.96*se[i]);      //95%信頼区間上限値。元のスケール。
}
}
```

RR、HR以外の効果指標についても、それぞれ先に述べた計算式に従って、計算を実行するスクリプトを記述する。これらについては、紙面の都合で省略するが、ダウンロードしたファイルの中のscpフォルダ内のmeta-an.jsで確認していただきたい。

次に、効果指標の分散とその逆数である重みを95%信頼区間から計算し、重みの総和を計算する。すべてのタイプの効果指標に対応するため、95%信頼区間から分散を再度計算する手順とした。

```
var wei=[];      //重みの値を格納する配列変数の宣言。
var va=[];      //分散の値を格納する配列変数の宣言。
var lem=[];      //対数変換した効果指標の値を格納する配列変数の宣言。
var llwbd=[];      //対数変換した上限値の値を格納する配列変数の宣言。
var lupbd=[];      //対数変換した下限値の値を格納する配列変数の宣言。
var maxse=0;      //Funnel plotのために標準誤差の最大値を格納する変数。
var minse=0;      //同じく最小値を格納する変数。
for(i=0;i<k;i++){      //研究数分以下を繰り返し実行。
if(emtype=="rr"||emtype=="or"||emtype=="hr")
// ||はORの意味。
{      //対数変換が必要な効果指標すなわちRR,OR,HRの場合。
lem[i]=Math.log(es[i]);      //効果指標の値を対数変換して変数に格納。
llwbd[i]=Math.log(lwbd[i]);      //下限値。
lupbd[i]=Math.log(upbd[i]);      //上限値。
}
if(emtype=="rd"||emtype=="md"||emtype=="smd")
{      //元の値のままの効果指標の場合。
lem[i]=es[i];      //効果指標の値。
llwbd[i]=lwbd[i];      //下限値。
lupbd[i]=upbd[i];      //上限値。
  }
//変数lem, llwbd, lupbdは統合値の計算の際に同じように扱うことが可能となる。
se[i]=(lupbd[i]–llwbd[i])/2/1.96;      //標準誤差。
va[i]=Math.pow(se[i],2);      //分散=標準誤差の二乗。
```

```
wei[i]=1/va[i];　　//重み=分散の逆数。
if(maxse<se[i]){　　//標準誤差の値を相互に比較し最大値、最小値を得る。
maxse=se[i];　　//標準誤差の最大値はFunnel plot作成の際に用いる。
}
if(minse>se[i]){
minse=se[i];　　//標準誤差の最小値はFunnel plot作成の際に用いる。
}
}
```

次に、固定効果モデルによる統合値および95%信頼区間の計算を行う。

```
//Summary effect size: fixed effects model with inverse variance method.
var sesf=0;　　//固定効果モデルによる統合値を格納する変数を宣言しゼロに設定。
var sweif=0;　　//重みの総和を格納する変数を宣言しゼロに設定。
var ssweif=0;　　//タウ二乗値の計算に必要な重みの二乗値の総和変数を宣言しゼロに設定。
for(i=0;i<k;i++)　　//研究の個数分以下を実行。
{
sesf=sesf+lem[i]*wei[i];　　//効果指標の値に重みを掛け算し0から順次加算。
sweif=sweif+1*wei[i];　　//重みの値を順次加算。
ssweif=ssweif+(wei[i]*wei[i]);　　//重みの値の二乗値を順次加算。
}
//Summary effect size with a fixed effects model:
sesf=sesf/sweif;　　//統合値の計算。
//Lower and upper bounds.
var llwbdf=sesf–1.96*Math.sqrt(1/sweif);　　//一時的95%信頼区間下限値。
var lupbdf=sesf+1.96*Math.sqrt(1/sweif);　　//一時的95%信頼区間上限値。
//Lower and upper bounds when in log scale:対数スケールで処理した場合：
if(emtype=="rr"||emtype=="or"||emtype=="hr")
{
var lwbdf=Math.exp(llwbdf);　　//95%信頼区間下限値を元のスケールに戻す。
var upbdf=Math.exp(lupbdf);　　//95%信頼区間上限値を元のスケールに戻す。
var sesfe=Math.exp(sesf);　　//統合値を元のスケールに戻す。
  }
//Lower and upper bounds in original scale and summary effect size:元のスケールで処理し効果指標の場合：
if(emtype=="rd"||emtype=="md"||emtype=="smd")
{
var lwbdf=llwbdf;　　//95%信頼区間下限値
var upbdf=lupbdf;　　//95%信頼区間上限値
var sesfe=sesf;　　//統合値
}
```

続いて、ランダム効果モデルの計算を行う。最初にQ統計量を計算し、それに基づいてτ^2値を計算する。その上で、τ^2を各研究の重みに加算して統合値の再計算を行う。変数lem, wei, sesfはすでに計算されているが、それぞれ各研究の効果指標の値またはその対数、各研究の重みの値と固定効果モデルの統合値である。

```
//Random effects model (DerSimmonian-Laird):-------
//Q statistic, tau2, and weights.
var qu=0;var tau2;　　//Q統計量の値を格納する変数の宣言しゼロに設定。変数tau2を宣言。
for(i=0;i<k;i++)　　//研究の個数分以下を実行。
{
qu=qu+(lem[i]–sesf)*(lem[i]–sesf)*wei[i];　　//0から順次加算し総和を算出。
}
tau2=(qu–(k–1))/(sweif–(ssweif/sweif));　　//タウ二乗の計算。
if(tau2<0){　　//負の場合はゼロに設定。
tau2=0;
}
var sesr=0;　　//ランダム効果モデルの統合値を格納する変数の宣言。
var sweir=0;　　//ランダム効果モデルの重みの総和を格納する変数の宣言。
var weir=[];　　//ランダム効果モデルの各研究の重みの値を格納する配列変数の宣言。
for(i=0;i<k;i++)　　//研究の個数分以下を実行。
{
weir[i]=1/(va[i]+tau2);　　//各研究の分散にタウ二乗を加算して重みを計算。
sesr=sesr+lem[i]*weir[i];　　//重みづけした効果指標の値を順次加算。
sweir=sweir+weir[i];　　//重みの値を順次加算。
}
sesr=sesr/sweir;　　//ランダム効果モデルの統合値を計算。
//Random effects model in log scale for RR, OR, HR:
var ses=Math.sqrt(1/sweir);　　//ランダム効果モデルの統合値の標準誤差の計算。
var llwbdr=sesr–1.96*ses;　　//下限値の計算。
var lupbdr=sesr+1.96*ses;　　//上限値の計算。
//Random effects model in RR, OR, HR:対数変換した値を元のスケールに戻す。
if(emtype=="rr"||emtype=="or"||emtype=="hr")
{
var sesre=Math.exp(sesr);　　//統合値エクスポネンシャル。
var lwbdr=Math.exp(llwbdr);　　//95%信頼区間下限
```

```
値エクスポネンシャル。
var upbdr=Math.exp(lupbdr);　　//95%信頼区間上限値エクスポネンシャル
}
//Random effects model in RD, MD, SMD:元のスケールのまま。
if(emtype=="rd"||emtype=="md"||emtype=="smd")
{
var sesre=sesr;　　//統合値
var lwbdr=llwbdr;　　//95%信頼区間下限値
var upbdr=lupbdr;　　//95%信頼区間上限値
}
```

次に各研究の統合値に占める相対的重みについて、パーセントの値を求め、さらにForest plotの各研究の効果指標の値を表すボックスの辺の長さに比例する値としてその平方根を求める。結果として、Forest plotに示す%Weightの値とForest plotの各効果指標の値を示すボックスの面積が比例することになる。ランダム効果モデルに従って計算した重みの値なので、各研究の効果指標の分散の値と異なる場合もあり、各研究の効果指標の95%信頼区間の幅と比例しない場合もありうる。すなわち、サンプルサイズが大きい研究であっても、統合値から離れた値の場合は、%Weightも小さくなり、同じ信頼区間の幅であってもボックスのサイズは小さくなる。

```
//Percent weight for random-effects model. One decimal under 0.
var perweir=[];　　//重みのパーセント%Weightの値を格納する変数。
var boxsizer=[];　　//ボックスサイズを決定する値を格納する変数。
for(i=0;i<k;i++)　　//研究数分以下の繰り返し実行。
{
perweir[i]=100*weir[i]/sweir;　　//重みの総和の値で割り算し100をかける。
boxsizer[i]=Math.sqrt(perweir[i]);　　//平方根。ボックスサイズを決定する値。
}
```

最後に、統合値に対するZ値とP値、Q統計量に対するP値、I^2値を計算するとともに、桁数を調整して、Forest plotに書き込む準備を行う。

```
var z=Math.abs(sesr/ses);　　//Z値の計算。
var zlabe="="+Math.round(sesr*100/ses)/100;
//Z値を小数点以下3桁目で四捨五入し、2桁目までの値にする。
var p=1–jStat.normal.cdf(z, 0, 1);　　//Z値に基づき標準正規分布からP値を得る。
if(p<=0.000001){　　//P値が非常に小さな値の場合の表示の設定。
var plabe="<0.000001";
}else{　　//小数点以下6桁まで採用。
var plabe="="+Math.round(p*1000000)/1000000;
}
var i2=100*(qu–(k–1))/qu;　　//I2値の計算。i2は変数名で計算処理の意味はない。
var i2=Math.round(10*i2)/10;　　//小数点以下2桁で四捨五入。
if(i2<0){　　//負の値になった場合はゼロに設定。
i2=0;
}
var qp=1-jStat.chisquare.cdf(qu, k–1);　　//Q統計量に対するP値を得る。
if(qp<=0.001){　　//ラベル用に桁数を小数点以下3桁までとする。
var qplabe="<0.001";
}else{
var qplabe="="+Math.round(qp*1000)/1000;
}
var qulabe=Math.round(qu*10)/10;　　//ラベル用Q統計量の桁数を小数点以下1桁とする。
var tau2labe=Math.round(tau2*1000)/1000;
//ラベル用のタウ二乗値を小数点以下3桁までとする。
//----
```

ここまでの処理でメタアナリシスの結果として必要な数値が得られた。これらの結果からForest plotおよびFunnel plotをcanvasオブジェクトに描画することになる。その前に、必要な数値データはすべて得られたので、タブ区切りのテキストデータとして、結果のテキストエリアに出力してみよう。HTMLテキストでは<textarea id="metaresult"></textarea>の部分に結果を結合して出力することになる。RR、RD、ORの場合のスクリプトは以下のようになる。

```
if(emtype=="rr"||emtype=="or"||emtype=="rd")
//効果指標がRR, OR, RDの場合。
{
var res="Study Id¥tnc¥trc¥tnt¥trt¥t"+em_labe+"¥tLower¥tUpper¥n";　　//変数resにタブ区切り¥tでラベルの情報を格納する。最後は改行を付ける¥n。
for(i=0;i<k;i++){　　//研究数分以下を繰り返す。
res=res+stid[i]+"¥t"+nco[i]+"¥t"+rco[i]+"¥t"+nto[i]+"¥t"+rto[i]+"¥t"+decimal_adj(es[i])+"¥t"+decimal_adj(lwbd[i])+"¥t"+decimal_adj(upbd[i])+"¥n";
}
res=res+"Summary¥t"+"Z=¥t"+zlabe+"¥tP=¥t"+plabe+"¥t"+sesre+"¥t"+lwbdr+"¥t"+upbdr+"¥n";
res=res+"I2=¥t"+i2+"¥tQ=¥t"+qulabe+"¥t"+"P=¥t"+qplabe+"¥t"+"tau2="+"¥t"+tau2labe+"¥n";
res=res+"Outcome:¥t"+outc_labe;
}
```

¥tは¥tあるいはtという文字ではなくタブの文字コードとして扱われ、¥nは改行コードとして扱われる。このような記述をエスケープシークエンスと呼ぶ。

また、decimal_adj( )は関数名で、カッコ内に引数として与えられたデータに処理を加え、結果を返す著者

が作成した関数である。計算結果として得られる効果指標の値の桁数が多いため、指定した桁数で四捨五入するための関数である。今回のプログラムではもうひとつdecimal_adjp( )という関数も作成した。こちらはP値の桁数を調整する関数である。スクリプトについてはダウンロードしたファイルを参照していただきたい。

さらに、MD、SMDまたはHRの場合の結果の出力を行うスクリプトも作成したが、紙面の都合ですべてを紹介することはできないので、これらもダウンロードしたファイルで確認していただきたい。

さて、以上でメタアナリシスを実行し統合値、I^2値、τ^2値、Q統計量とそのP値、Z値、P値を得るところまでのスクリプトができた。次に、解析対象のデータがHTMLで記述されたウェブページからどのように与えられるかについて解説する。

ウェブページのHTMLテキスト

データ入力のテキストエリア、データ出力のテキストエリア、効果指標のタイプを選択するメニュー、二値変数の場合にEventあるいはReverseを選択するメニュー、メタアナリシスを実行するメニューを配置したHTMLファイルを作成する。Forest plotとFunnel plotを描画するための区画divとcanvasオブジェクトは動的に生成することにした。

HTMLのテキストは以下のごとくである。これをファイル名meta-analylsis.htmとして保存して用いる。解説としてコメントを//に続けて記述しているが、実際にはこの部分は不要である。

```
<!DOCTYPE html>
<html>　　//HTMLテキストの開始。
<head>　　//スタイルシート、JavaScriptのファイルへの参照、タイトルを記述。
<meta http-equiv="Content-Type" content="text/html; charset=utf-8">
<style type="text/css">
<!--　　//データ入力用および出力用のテキストエリアの大きさを設定。
#metadata{height:120px;width:921px;margin:1px;}
#metaresult{height:80px;width:921px;margin:1px}
--></style>
//JavaScriptのファイルへのURLを記述。このHTMLファイルを置くフォルダの中にscpというフォルダを作成しその中にJavaScriptのファイルを置く必要がある。
<script type="text/javascript" src="scp/jquery.min.js"></script>
<script type="text/javascript" src="scp/jquery-ui.min.js"></script>
<script type="text/JavaScript" src="scp/jstat.js">
</script>
<script type="text/JavaScript" src="scp/meta-an.js">
</script>
<title>meta-analysis.htm</title>　　//タイトル。
</head>　　//ここまでがhead部分。
<body>　　//ここからbody部分。
<textarea id="metadata">　　//idをmetadataとしたテキストエリアの設定。
</textarea>
<br><br>　　//改行を2つ挿入。
<b>Meta-analysis:</b>　　//表示する文字列。太字にする。
<select id="calces">　　//効果指標のタイプを選択するためのポップアップメニューの設定。デフォルトでselected="true"の項目が選択されている。
<option value="rr" selected="true">Risk Ratio
</option>
<option value="rd">Risk Difference</option>
<option value="or">Odds Ratio</option>
<option value="md">Mean Difference</option>
<option value="smd">Std MD</option>
<option value="hr">Hazard Ratio</option>
</select>
<select id="eveorrev">　　//EventかReverseかの選択のためのメニュー。
<option selected="true" value="event"selected="true">Event</option>
<option value="reverse">Reverse</option>
</select>
<select id="taskr" onchange="dotaskr()">
//メタアナリシスの実行のためのメニュー。
<option value="0">Menu</option>
<option value="99">-----</option>
<option value="6">Meta-analysis</option>
</select>
<br><br>　　//改行を2つ挿入。
<textarea id="metaresult">　　//結果を表示するためのテキストエリア。
</textarea>
</body></html>　　//bodyの最後およびHTMLの最後。
```

このHTMLファイルをダブルクリックして、Edgeで開き、データを図2に示すExcelから貼り付けた画面を図1に示す。

メタアナリシスの実行のためのMenuにはonChange="dotaskr()"と記述してあるが、このdotaskr()は関数名であり、その関数のスクリプトはJavaScriptファイルのmeta-an.jsの中に記述されている。JavaScriptのファイルへのURLを記述している中で、<script type="text/JavaScript" src="scp/meta-an.js"></script>で指定しており、scpフォルダ内のmeta-an.jsというファイルを、このHTMLファイルを読み込む際に読み込むことで使用可能となる。JavaScriptを利用する際には、このようにHTMLファイルのhead部分にそのファイルへのURLを記述してお

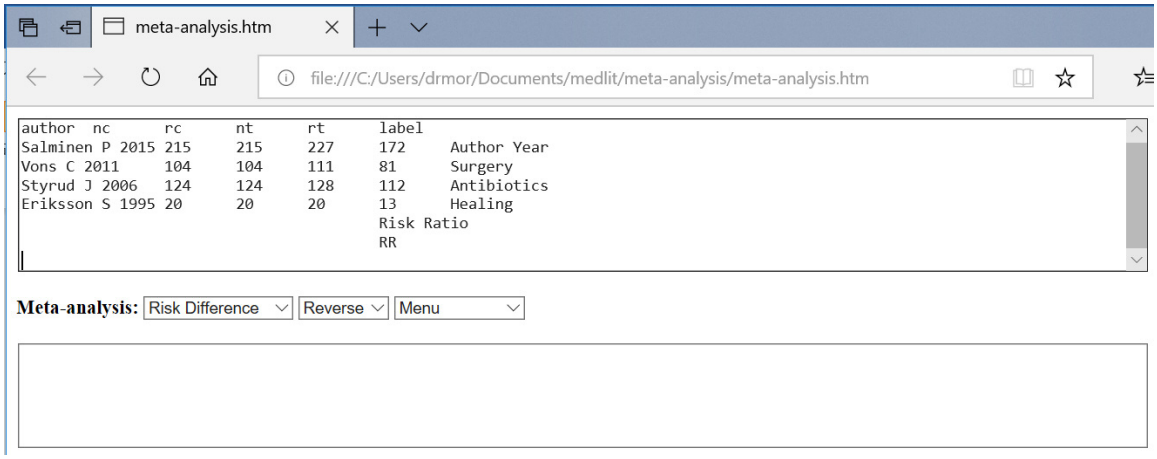

図 1　meta-analysis.htm を Edge で開いて解析データを Excel からクリップボード経由で貼り付けた画面

	A	B	C	D	E	F
1	author	nc	rc	nt	rt	label
2	Salminen P 2015	215	215	227	172	Author Year
3	Vons C 2011	104	104	111	81	Surgery
4	Styrud J 2006	124	124	128	112	Antibiotics
5	Eriksson S 1995	20	20	20	13	Healing
6						Risk Ratio
7						RR

図 2　メタアナリシス用のデータ
label のカラムは Study ID のラベル、対照群のラベル、介入群のラベル、アウトカムのラベル、効果指標のタイプ、その略語を図のように入力する。データは author のカラムに Study ID、nc は対照群の症例数、rc は対照群のアウトカム（＋）すなわちイベントが起きた症例数、nt は介入群の症例数、rt は介入群のアウトカム（＋）すなわちイベントが起きた症例数である。label の表記以外はカラムの順で内容を判定するため、この枠組みでデータを用意する必要がある。セル A1 から F7 までの範囲を選択してコピーして meta-analysis.htm の上のフィールドに貼り付ける。また、研究数が 7 以上の場合はカラム F の RR より下の必要な行までを選択する。

く。JavaScriptのファイル内には様々な関数がプログラムとして記述されており、HTMLファイル内のメニューやボタン、文字列などさまざまな要素にマウスクリックなどのイベントが生じた際に、指定された関数を実行するような仕組みになっている。

Menuで項目の選択がチェンジするというイベントが発生すると、dotaskr()関数が実行されるが、そのスクリプトは以下のごとくである。

```
///The menu tasks:
function dotaskr()　　//関数の宣言。 {} 内のスクリプトを実行。
{
obj=document.getElementById("taskr");　　//id が taskrであるオブジェクトを変数objに格納。
ind=obj.selectedIndex;　　//オブジェクトobjの選択されたインデックスデータ（位置を示す整数）を変数indに格納する。
num=obj.options[ind].value;　　//objのoption要素のind番目のvalue要素のデータを変数numに格納。
if(num==6){　　//numが6だったらmeta-an()関数を実行する。
meta_an();
}
obj.options[0].selected=true;　　//インデックス0のメニュー項目を選択した状態にする。
return false;　　//この関数から抜け出す。
}
```

MenuからMeta-analysisの項目を選択すると、そのvalueが6に設定されているので、結果としてmeta_an()関数が実行されることになる。また、最後にメニューをMenuが選択された状態に戻しておくことで、再度Meta-analysisを選択した場合もonChangeイベントが発生したと認識される。meta_an()関数にメタアナリシスを実行するスクリプトを記述しておくことになる。上記のメタアナリシスの計算を行うスクリプトもmeta_an()関数内に記述する。

また、HTMLに元づいてブラウザーが表示しているウェブページで、テキストエリアや選択されたメニュー項目等の要素は特定のデータを保持している。そのデータを読み込んで変数に格納し、それに対して様々な処理を行うことになる。JavaScriptの場合、次の様に記述してデータを読み出す。idを指定してそのvalueを読み出し、変数に格納する。なお、この例では変数の宣言とデータの読み込み・格納を1行で記述している。idについては上記のHTMLテキスト中に記述したものと同じ値である。

```
var emtypes=document.getElementById('calces').value;
//効果指標のタイプ。
var revoreve=document.getElementById('eveorrev').value;
//eventかreverseかの値を得る。
var exdat=document.getElementById("metadata").value;
//解析データ。
```

解析に必要なデータは変数exdatに対して、改行コード"¥n"で分割し、さらに各行のデータに対してタブコード"¥t"で分割した要素から、Excelのセルの位置に対応したデータとして変数に格納する。配列変数として以下を宣言して用いる：var nco=[];var rco=[];var nto=[];var rto=[];var stid=[];var nc=[];var rc=[];var nt=[];var rt=[]; var mc=[]; var sc=[]; var mt=[]; var st=[]; var seh=[];

これら変数名は上記のJavaScriptによる計算のためのスクリプトで述べた変数に対応している。ここでは、各変数へのデータの格納のJavaScriptの詳細を述べるスペースはないので、ダウンロードしたファイルで確認していただきたい。

Forest plotとFunnel plotの作成

プロットすなわち画像を作成するにはHTML5のcanvasオブジェクトを使う。canvasオブジェクトを動的に生成したり、消去したりするスクリプトもmeta_an()関数内に記述する。Forest plot用とFunnel plot用のcanvasを用意する。

meta_an()関数の最初の部分で以下のスクリプトを実行し、すでにForest plot、Funnel plotが表示されていた場合、それらを消去する。ここではオブジェクト（セレクターと呼ばれることが多い）の指定にjQueryの記述法を用いており、idがplot_areaおよびfunnel_areaのオブジェクトが表示されている場合にはそれらを消去してスクリプトの実行を中止して戻ることを記述している。

```
if($("#plot_area").css("display")=="block"&&$("#funnel_area").css("display")=="block"){
$("#plot_area").remove();
$("#funnel_area").remove();
return false;
}
```

これに続いて、上記のスクリプトで読み込んだ解析対象データであるexdatから必要なデータを各変数に格納し、メタアナリシスの計算を実行した後、以下のスクリプトでcanvasオブジェクトを設定する。

```
var linhei=28;      //1行の高さをピクセル数で設定。
var linh=linhei+"px";      //スタイルシートの設定用に文字列を作成。
var addh=linhei+2;      //行の間隔をピクセル数で設定。
var w=924; var h=24+(k+6)*linhei;      //Forest plot描画エリア横幅は固定、縦は研究数kに応じて設定。
var wid=w+'px';      //横幅を文字列設定。
var hei=h+'px';      //縦を文字列設定。
var wf=350; var hf=350;      //Funnel plot描画エリア横幅、縦は固定した値に設定。
var widf=wf+"px";      //横幅を文字列設定。
var heif=hf+"px";      //縦を文字列設定。
var topf=290+h;      //Funnel plotのトップの座標設定。
var topfp=topf+"px";      //トップの座標を文字列設定。
//Forest plot描画エリアがない場合、divおよびcanvas要素をHTML bodyにアペンドする。
if(document.getElementById("plot_area")==null){
$("body").append('<div id=¥"plot_area¥">'
+'<canvas id=¥"forest¥" width=¥"'+wid+'¥"
height=¥"'+hei+'¥"></canvas>'
+'</div>');
}
//Funnel plot描画エリアがない場合、divおよびcanvas要素をHTML bodyにアペンドする。
if(document.getElementById("funnel_area")==null){
$("body").append('<div id=¥"funnel_area¥">'
+'<canvas id=¥"funnel¥" width=¥"'+widf+'¥"
height=¥"'+heif+'¥"></canvas>'
+'</div>');
}
//Forest plot用のdiv要素に対するスタイルシートの設定を実行する。
$("#plot_area").css({'display':'block','position':'absolute','top':'286px','left':'10px','width':wid,'height':hei,'border':'solid 1px silver','background-color':'#ffffff'});
$("#plot_area").draggable();      //ドラグで移動可能に設定する。
//Forest plotのcanvasオブジェクトに対するスタイルシートの設定を実行する。
$("#forest").css({'position':'absolute','top':'0px','left':'0px','background-color':'#ffffff'});
// Funnel plot用のdiv要素に対するスタイルシートの設定を実行する。
$("#funnel_area").css({'display':'block',position':'absolute','top':topfp,'left':'10px','width':widf,'height':heif,'border':'solid 1px silver','background-color':'#ffffff'});
$("#funnel_area").draggable();      //ドラグで移動可能に設定する。
//Funnel plotのcanvasオブジェクトに対するスタイルシートの設定を実行する。
$("#funnel").css({'position':'absolute','top':'0px','left':'0px','background-color':'#ffffff'});
//Forest plot用の2D canvasオブジェクトを設定する。
//Forest plot;
var canvas = document.getElementById("forest");
var ctx = canvas.getContext("2d");
```

```
ctx.fillStyle = "#ffffff";      //色を白に設定。
ctx.fillRect(0,0,w,h);      //全体を白に塗る。
ctx.fillStyle = "#000000";      //以下の描画の色を黒に設定。
//Funnel plot用の2D canvasオブジェクトを設定する。
var fcanvas = document.getElementById("funnel");
var fctx = fcanvas.getContext("2d");
fctx.fillStyle = "#ffffff";      //色を白に設定。
fctx.fillRect(0,0,wf,hf);      //全体を白に塗る。
fctx.fillStyle = "#000000";      //以下の描画の色を黒に設定。
```

以上のスクリプトを実行することで、canvasオブジェクトctxおよびfctxが作成され、これらに対して、座標を指定しながら、文字列を書き込んだり、線を引いたり、円を描いたり、方形を描いたりすることで、Forest plotおよびFunnel plotを描画する。これらの描画それらのスクリプトのなかで要点だけを以下に述べるが、詳細はダウンロードしたファイルを参照していただきたい。

たとえば、研究IDを書き込む場合は以下のスクリプトを実行する。

```
//Drawing a forest plot:
//Study IDs;
ctx.font ="12px Arial";      //フォントのサイズと種類の設定。
ctx.textAlign ="right";      //テキストの配置の設定（指定座標との位置関係）
for(i=0;i<k;i++)      //研究の数分{}内のスクリプトを実行する。
{
ctx.fillText(stid[i],134,(i+3)*addh);      //左上隅をx=0、y=0としてx=134（左端から134ピクセルの位置）、y=(i+3)×30（上端から90ピクセルから順次120,150,..ピクセルの位置）にstid変数に格納されているstid[0]から順次文字列を書き出す。
}
ctx.font = "12px Arial bold";      //フォントの大きさ、種類を設定し太文字とする。
ctx.textAlign = "right";      //テキストの配置の設定
ctx.fillText(std_labe,134,2*addh);      //x=134, y=60ピクセルの位置にstd_labeに格納されている文字列を書き出す。
```

Forest plotでは各研究の効果指標の値をボックス、95%信頼区間をバーあるいは線で表す。上記の計算結果で、変数lem, llwbd, lupbdには得られた効果指標の値、95%信頼区間下限値、上限値が格納されている。これらの値をForest plotを描画するエリアにおける座標に計算しなおす必要がある。そのために、まずこれらの3つの変数の値の中で、最小値minllwと最大値maxlupを求めて、その差を描画エリアの横幅に対応するrangとして算出し、個々の値をrangで割り算して100をかけることで、パーセントに変換する。すると、描画エリアの横幅を例えば250ピクセルに設定すると1%が2.5ピクセルに相当することになるので、2.5に個々のパーセントの値を掛け算することで、描画エリアの左端からの位置がピクセル単位で得られる。描画エリア全体の左端からの距離、すなわちX座標はForest plotの描画エリアの左端の位置を例えば、424ピクセルに固定し、この値を加算することで得られる。Y座標の位置は研究の順番で次第に30ずつ増加させることで設定できる。

まず、変数lem, llwbd, lupbdの値を最大値−最小値の値rangに対するパーセントに変換するには、以下のスクリプトを実行する。

```
var rang=maxlup-minllw;      //最大値−最小値の値
var per=2.5;      //Forest plot描画エリアの横幅/100=250/100。
var eml=[];      //効果指標のX座標の値を格納する変数。
var emlf=[];      //パーセントに変換した効果指標の値を格納する変数。
var lwbdl=[];      //95%信頼区間下限値のX座標の値を格納する変数。
var upbdl=[];      //95%信頼区間上限値のX座標の値を格納する変数。
var ady=424;      //canvasの左端からForest plot描画エリア左端までの距離。
for(i=0;i<k;i++)
{      //各研究ごとに計算する。
eml[i]=1*ady+100*per*(lem[i]−minllw)/rang;
lwbdl[i]=1*ady+100*per*(llwbd[i]−minllw)/rang;
upbdl[i]=1*ady+100*per*(lupbd[i]−minllw)/rang;
emlf[i]=100*per*(lem[i]−minllw)/rang;
}
```

以上で効果指標、下限値、上限値のX座標の値が決まったので、実際にcanvasに描画する。

```
//Bars for each study.
ctx.fillStyle = "#000000";      //色を黒に設定。
ctx.lineWidth=0.3;      //線の太さを設定。
var y=88;      //Y座標に加算する値=一番上の研究のY座標。
for(i=0;i<k;i++)
{      //研究の数分{}内のスクリプトを実行。
ctx.moveTo(lwbdl[i],y+i*addh);      //直線描画の起点：X座標の値は上記の計算結果。Y座標は順次30を加算していく。
ctx.lineTo(upbdl[i],y+i*addh);      //直線描画の終点：
ctx.stroke();
}
```

これで、各研究の95%信頼区間の幅で水平に直線が描画される。

ボックスを各研究の重みの値に比例した大きさで描画するため、ランダム効果モデルの重みの値を用い

る。まず、重みをパーセントに変換し、その値は、各研究の%Weightの値として用い、その平方根をボックスサイズを決める値に用いる。

```
//Percent weight for random-effects model. One decimal under 0.
var perweir=[];      //%Weightの値を格納する変数。
var boxsizer=[];     //ボックスサイズを決める値を格納する変数。
for(i=0;i<k;i++)
{     //研究の数分{}内のスクリプトを実行。
perweir[i]=100*weir[i]/sweir;      //ランダム効果モデルの重みの総和で割り算し100をかける。
boxsizer[i]=Math.sqrt(perweir[i]);      //平方根を求める。
}
```

以上の計算結果に基づいて、ボックスを描画し、%Weightの値を書き込む。

```
//Drawing boxes with between study variance added.
y=88;      //Y座標に加算する値=一番上に描画するY座標の値。
for(i=0;i<k;i++)
{     //研究の数分{}内のスクリプトを実行。
ctx.fillRect(eml[i]–boxsizer[i],y+i*addh–boxsizer[i],boxsizer[i]*2,boxsizer[i]*2);      //正方形の中心に効果指標の値。そこから上下にboxsizer[i]の値分離れた位置まで正方形を描き、塗りつぶす。
}
//
ctx.textAlign = "right";
for(i=0;i<k;i++)
{     //研究の数分{}内のスクリプトを実行。
ichi=decimal_adjp(perweir[i]);      //小数点以下1桁まで表示。
ctx.fillText(ichi,900,(i+3)*addh);      //指定したX-Y座標に文字列を書き込む。
}
```

最後に、canvasのオブジェクトを通常の画像ファイルのデータに変換するスクリプトが必要になる。それにより、表示されている画像を右クリックすることで、クリップボードにコピーしたり、画像ファイルとして保存することが可能になる。今回は、PENG形式の画像ファイルとした。そのスクリプトは以下の通りである。

```
///Replace canvas of forest plot with a PENG image file.
var fore=document.getElementById("forest");
//Get canvas object "forest".
var forest_img = fore.toDataURL();
//Convert canvas object to image (PNG) data.
$("#forest").remove();      //Remove canvas object "forest" from div plot_area.
$("#plot_area").append('<img id=¥"forest_plot¥">');
//Add image object to div plot area.
document.getElementById("forest_plot").src=forest_img;      //Now right click provide file same.
///----
```

Funnel plotの描画については、Y軸に標準誤差se、X軸は効果指標の値lemを用いて、Y軸は一番上が0、一番下がseの最大値プラスアルファに設定して円で描画した。Funnel plotの場合と同様、パーセントに変化した値を用いて座標を設定する。

```
var ens=3;      //円の大きさ。
fctx.fillStyle = "#000000";      //円の塗りつぶしの色を黒に設定。
fctx.strokeStyle = "#000000";      //円の線の色を黒に設定。
for(i=0;i<k;i++)
{
var yf=25+per*fsel[i];      //円の中心のY座標。
var  xf=1*emlf[i]+50+1*xfad;      //円の中心のX座標。
fctx.beginPath();      //円の描画。
fctx.arc(xf,yf,ens,0,2*Math.PI);
fctx.stroke();
//fctx.fill();      //塗りつぶしたい場合。
}
```

以上スクリプトの概略を述べた。これらのJavaScriptの書き方が理解できれば、その応用で様々な統計解析を行ったり、結果を文字としてあるいは図として出力したりすることが可能になる。全スクリプトについてはファイルをダウンロードしたファイルを参照していただきたい。

実際のメタアナリシスの結果

4つのランダム化比較試験についてメタアナリシスを行った結果を図3に示す。

解析データを入れ替える場合は、Excelでデータ範囲をコピーし（Ctrl+C）、テキストエリアにカーソルを置き、CtrL+Aですべてを選択し、貼り付け（Ctrl+V）を行う。BackspaceまたはDeleteキーでいったん消去してからでもよい。

メタアナリシスのためのデータの形式については、図4に示すuseRsのメタアナリシスのページから、上から二つ目のScriptボタンをクリックし、バーからD:のフィールドをクリックするとデータがクリップボードにコピーされるので、Excelのセルを一つ選択して貼り付け操作を行うとさまざまな形式のデータを見ることができる。それらのデータ部分を書き換えて利用することができる。useRsはRの使用法を中心に著者が医学統計解析に関する情報を提供しているウェブサイトである。

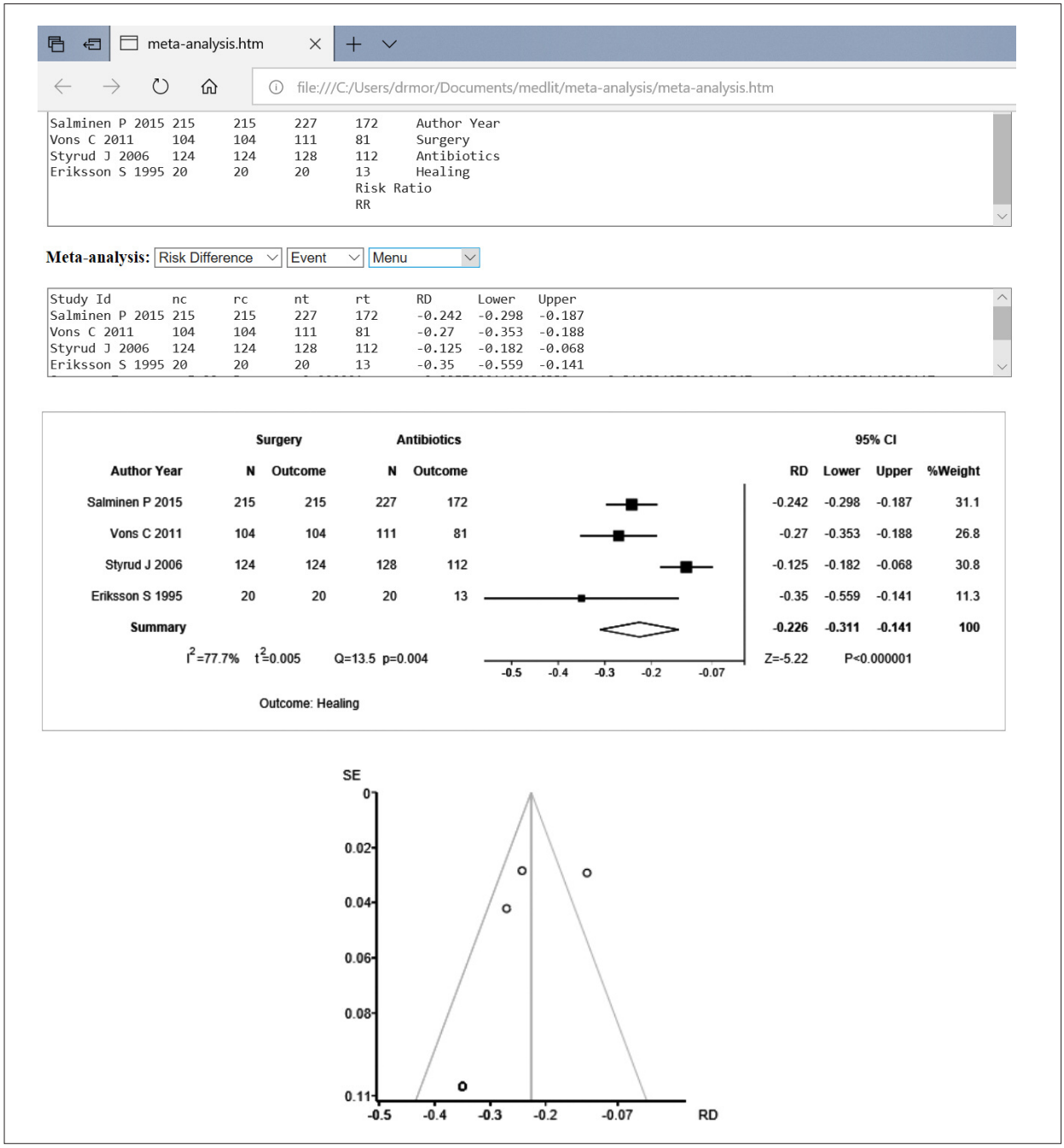

図 3　メタアナリシス実行の結果
Forest plot の部分と Funnel plot の部分は右クリックしてコピーしたり、ファイルとして保存したりできる。

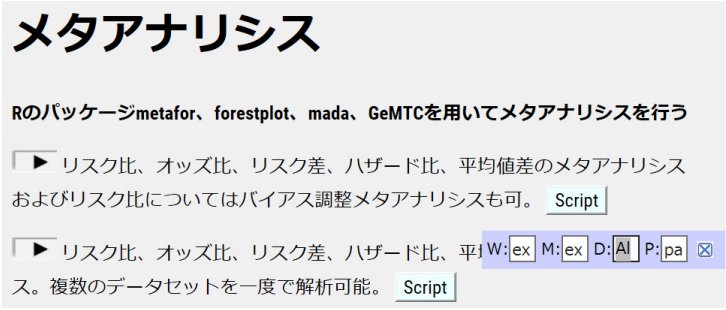

図 4　useRs のウェブページ（http://zanet.biz/med/useRs/）。

ファイルのダウンロードについて

サンプルデータはZIPファイルに含まれているmeta-analysis sample data.xlsxファイルにも含まれているのでExcelで開いて利用することができる。

また、jQuery[9]のファイルについては、自分のPC内に置かず、サーバー上に置かれたファイルへのURLを<script type="text/javascript" src="scp/jquery.min.js"></script>のsrcの部分に記述して用いることもできる。その他のJavaScriptのファイルについても同様にサーバーにおいて、そのURLを記述して使用することもできる。ただし、その場合は使用時にインターネットに接続されている必要がある。

今回作成したHTMLファイルおよび参照するjQueryのファイルとJavaScriptのファイルをサーバーに置いたものも用意した。以下のURLを開いて使用することができる。

http://zanet.biz/med/stat/meta-analysis.htm

また、バイアスリスクの評価とあわせてメタアナリシスを行うためのツールとして以下のURLに置いてある。

https://stat.zanet.biz/sr/assess_certainty.htm

今回のファイルをZIPファイルとしてまとめたものは以下のURLからダウンロードできる。

http://zanet.biz/med/dl/imic/imic47.zip

なお、Windows10のEdge、Chrome、MacのSafari、Chromeでの動作確認を行った。

文献

1) jStatはGitHubに公開されている：https://github.com/jstat/jstat 解説はhttp://jstat.github.io/ に公開されている。
2) w3schools.com https://www.w3schools.com/
3) Notepadd++のウェブページ：https://notepad-plus-plus.org/ Windows版のみ。
4) Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
5) algorithms in Review Manager 5 on behalf of the Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010.（https://www.researchgate.net/publication/252093205_Statistical_Algorithms_in_Review_Manager_5 ）
6) Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Bowden J, Knapp G, Kuss O, Higgins JP, Langan D, Salanti G: Methods to estimate the between-study variance and its uncertainty in meta-analysis. Res Synth Methods 2016;7:55-79. PMID: 26332144
7) https://cran.r-project.org/web/packages/metafor/index.html
8) Viechtbauer W: Conducting Meta-Analyses in R with the metaphor Package. J Stat Soft 2010;36:1-48.(http://www.jstatsoft.org/v36/i03/paper)
9) jQuery https://jquery.com/

連載「論文発表の倫理」を振り返って

あいみっく＊連　載
論文発表の倫理 ㊷

山崎　茂明
Shigeaki Yamazaki
愛知淑徳大学　名誉教授

1．連載のはじまり

あいみっく誌に掲載された連載記事である「論文発表の倫理」は、2008年8月に第1回「発表倫理との出会い」からスタートし、6回で終える予定であった。それが、10年を越え、42回を持って終えることになった。編集委員の原千延さんからの執筆打診の電子メールでは、「研究者を取り巻く環境や研究におけるデータの重要性」について展開してもらいたいという内容であった。

そこで、publication ethics（発表倫理）を中心に置き、研究者だけでなく知識や情報の生産と流通に関心ある人々を読者の対象とすることにした。6回分のタイトルは、「URMが生まれたバンクーバーのホテル」、「URMの成立を振り返って」、「AMA Manual of Style(10版)の進歩」、「オーサーシップは贈物ではない」、「オープン・ピアレビューの普及」、「IFの誤用は止められないのか」とした。最終的には文末の付表に示したタイトルになった。読者からの意見や、新しいミスコンダクト事例の発生などが、連載の内容に影響を与えた。時代と向き合うこと、その声に耳を傾けることで書き続けられた。

2．記事内容をシソーラスから俯瞰する

どのような内容になったのか、連載記事に付与された医中誌の医学用語シソーラスを調査してみた。対象は連載記事の39点であり、最新の3記事は医中誌webにまだ索引されていないため除外した。医中誌webは、付与したシソーラスに重み付けし、アスタリスクマークを付けたメジャー統制語と、印のない統制語に区別している。39記事に対し205のシソーラスが付与され、1レコードあたり平均5.3語となり、メジャー統制語で2.2語、統制語で3.1語となった。論稿の中心的主題を示すメジャー統制語付与数ランク（表1）を見ると、研究倫理、科学上の不正行為、学術論文、医学書誌などが上位を占め、5位の著者性へと続いていた。オーサーシップの問題は、発表倫理の中心となるテーマであり、連載のなかでも取りあげてきた。アスタリスクの付されていない統制語は、非中心的テーマであることを示す。表2の統制語ランクを見ると、PubMedを除き、メジャー統制語のランクと同一のシソーラスがあげられていた。

表1　メジャー統制語付与数ランク

順位	シソーラス	付与数
1	*研究倫理	20
2	*科学上の不正行為	16
3	*学術論文	12
4	*医学書誌	8
5	*著者性	7
6	*出版撤回	3

（出典：医中誌web）

表2　アスタリスクのない統制語付与数ランク

順位	シソーラス	付与数
1	科学上の不正行為	9
2	PubMed	6
3	医学書誌	6
4	著者性	5
5	学術論文	4
6	研究倫理	4

（出典：医中誌web）

3．振り返ると2004年が転換点

2002年に『科学者の不正行為』（丸善）を刊行し、2007年には『パブリッシュ・オア・ペリッシュ』（みすず書房）を出版していた。2002年当時は、研究の不正行為（ミスコンダクト）は、研究競争の厳しい米国に顕著な問題であり、日本では着目されていなかった。状況が変化したのは、2004年の大阪大学と理化学研究所を舞台にした事件である。阪大下村研究室のNature Medicine事件は、学内で研究公正委員会と調査委員会が、佐古田三郎教授（神経内科学）を中心に形成され、私も外部専門家委員として招請され、その後の教育プログラムの企画と実行にも協力した。

一方で、日本を代表する研究機関である理研を舞台にしたT博士の不正事件（2004年）が、もし理研側が

きちんと問題の所在を明らかにし、事件と向き合っていたら、10年後の2014年に起きた小保方事件は、異なった展開を示したであろう。若手研究者のミスコンダクトへの共同責任を問われた事例であり、弁明のチャンスをほとんど与えられず、高圧的な姿勢で不正調査、入室禁止、解雇などが告げられていた。私は、マスコミ報道を読む範囲であったが、理研は組織を守るべく研究者の解雇を急ぎ、研究プロジェクトを遂行する有能な研究者は、簡単に埋め合わせができるといった態度が感じられた。解雇は、理研側の不正への強い意思として読めるかもしれないが、社会的な制裁が優先され、ミスコンダクト事件の解明は、なされなかった。また、研究者側に控訴の機会を与えることが保証されなければならないが、それらは無視されていた。

4．研究倫理教育から学ぶ

講義プログラムをどのように発展させるべきか、またいかに向き合うべきか、常に考えさせられた。特に、九州大学大学院医学研究院の笹栗俊之教授（臨床薬理学）が企画された大学院共通科目「医学研究の倫理」は、2007年に開始され内容や時間数などで試行錯誤はあったが、教育プログラムを改良する実践的な場となった。研究倫理に関して講演や学外講義を数多く引き受けたが、専門や年齢の異なる人々から得られる反響は、思いもよらない指摘もあり、新しい気づきを得るチャンスになった。

例えば、大学院での講演の際、「ギフトオーサーシップは、現在の医局講座制のなかで、止めることは難しいが、自分たちの世代が研究の中心を支えるようになったときは、廃止しなければならない」と受講生の一人は語ってくれた。また、東京の私立医科大学の大学院で、北欧からの留学生が、講義で取り上げた二つの視点の有効性に着目し、以下のような感想を伝えてくれた。

「講義の始めの部分で、二つのアナロジーについて言及したことが印象深い。第一は、食品や水の安全性をチェックすると同じように、情報や知識をチェックすることが、身体の健康に必要となる。もう一つのアナロジーは、不正行為を病気として見なす点である。このような視点はこれまで聞いたこともなかった。私は、不正の事例を聞くにつれ、いつも驚かされるが、不正を病気と見なすと、その問題を受け止めて、いかに対応するのか検討可能になる。なぜ、FFPのような不正を著名な研究者が行うのか、様々な理由があろう。このような人々を理解し治療をするための最初のステップになるだろう」と、感想を記していた。

同様な理解を示す院生の感想文も提出されていた。「これまで、研究倫理の講義の中で、ミスコンダクトは研究者として絶対に行ってはならないこととして学んできたが、今回の授業で不正行為は病気であり、適切な対処や介入、そして予防が重要であるという視点は新しい見方であると思います。さらに、劣悪な環境に置かれれば、薬物治療だけでは効果は少なく、環境への公衆衛生学的なアプローチなくして、健康を回復できない」と述べ、最も有意義であった内容としては、「ミスコンダクトへの対処は、第一にその存在を認めることであり、予防・教育という公衆衛生学的なアプローチがポイントになる」と応えていた。

5．日本からの英文論文発表を支える海外商業誌

PubMedを対象に1999年から2001年の期間で、日本の英文論文の発表実態を調査したことがあった。どのような学術誌に掲載されているのか、分野による特徴はあるのか、生命科学領域における現状を調査した[1)]。その調査データを整理していた時、海外出版社から刊行されている雑誌で、日本からの論文を多数掲載しているジャーナルが見出された。調査時点（1999-2001）で、日本からの英文論文数ランク上位20誌に含まれていた。その3誌は、Hepato-gastroenterology、Oncology Reports、International Journal of Oncologyである。詳細を表3にまとめると、この3誌だけで、四半世紀にわたり8千7百以上の日本からの英文論文を掲載していた。研究者の側に立ち、研究業績の論文化に力を注いでいる。専門研究者の中では周知されているが、一般にはあまり知られていない。図1では、この3誌の年次掲載数変化を示した。1994年頃から2005年の10年間は掲載数の伸びを示していたが、その後は上昇傾向をみせていない。近年のオープン・アクセス誌や、ハゲタカ（predatory）誌と呼ばれている粗悪な学術誌の普及が影響しているのではないだろうか[2)]。

表3　日本論文のシェア

誌名	日本論文数	収載論文数	構成比	収載期間	publisher	発行国
Hepato-gastroenterology	3550	10031	35.4%	1994-2018	Thieme	Germany
Oncol Rep	2764	11151	24.8%	1987-2013	D.A. Spadidos	Greece
Int J Oncol	2438	10183	23.9%	1987-2013	Ethnikon Hidryma Ereunon	Greece

Source: PubMed, 16 Sept 2018

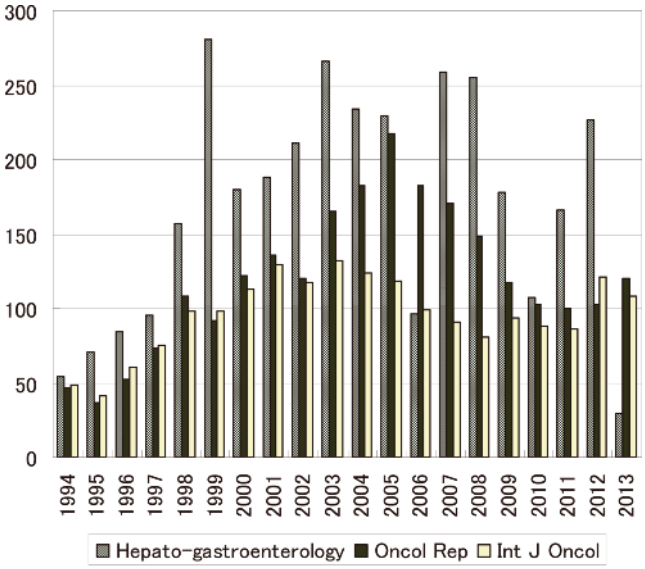

図1　受け皿としての学術誌の年次掲載数変化（PubMed 17 Oct 2018）

表4　粗悪学術誌への発表

順位	機関	論文数
1	九州大学	147
2	東京大学	132
3	大阪大学	107
4	新潟大学	102
5	名古屋大学	99
6	日本大学	87
7	北海道大学	74
8	広島大学	73
9	京都大学	66

出典：毎日新聞電子版（2018年9月3日）

6．オープン・アクセス誌の矛盾

学術雑誌が長く科学界に支持されてきたのは、掲載論文の審査を通して、信頼性の高い情報や知識を選択し、その質を保証してきたからである。一方、研究者は質の高い学術誌に論文を発表しようとするだけでなく、先取権競争に敗れたものや、仮説の証明が十分展開できなかったプロジェクトなど、関係する学術誌に発表しようと試みる。話題となるのは、Nature、Science、Cell、Proceedings of the National Academy of Science USA誌などの超一流誌に掲載された記事に焦点はあたるだろう。ただし、研究活動を持続させるためには、二・三流誌への論文掲載を見逃してはならない。若手研究者として、プライオリティ争いに勝ち残れなかった研究を、記録し公表することは、否定されるべきではない。

しかし、近年の購読料が無料で、インターネット専用で提供され、出版費用は著者が持つオープン・アクセス誌が科学界に浸透すると、矛盾も出現してきた。論文審査に時間をとり、その質の評価を丁寧に行えば、出版コストが高くなる。質の高い公刊に力を注ぐとすれば、収益が出ないということになり、オープン・アクセス誌の課題であった。このような状況下で、簡単に論文数を稼ぎたい人が向かう方向に、粗悪なオープン・アクセス誌が存在し、利用している研究者がいる。毎日新聞電子版（2018年9月3日）によれば、同紙が和田俊和教授の協力を得て、粗悪な学術誌を多く出版している海外出版社を例に調べたところ、「日本と関連する論文は5076本あり、筆頭著者が大学・研究機関に所属する論文は3972本あった」。この3972本について、利用機関別ランキングを示す（表4）。トップは九州大学の147論文、2位は東京大学の132論文、3位は大阪大学の107論文と、代表的な研究大学が上位を占めていた。研究力の高い一流大学がなぜ粗悪学術誌を利用するのだろうか。論文数を増やすための対応策として科学コミュニティに広まっている。

健全な研究発表を維持するためには、研究を取り巻く環境を良くすることが求められる。研究者個々の倫理観の醸成に焦点をあてるだけでなく、研究環境の育成に努め、宗教学、哲学、倫理学といった系統だけでなく、公衆衛生学のなかでミスコンダクトは研究され、その教育の場を提供されるべきである。発表倫理のテーマは、研究者倫理の中心に位置しており、今後とも関心を持続していきたい。

末筆になりましたが、連載原稿の編集をご担当いただいた加藤均委員長、田子智香子委員、皆川雅子委員、糸川麻由委員の皆様へ感謝申しあげます。

文献・資料

1)　山崎茂明．論文投稿のインフォマティクス．東京：中外医学社；2003.
2)　栗山正光．ハゲタカオープンアクセス出版社への警戒．情報管理　2015: 58(2);92-9.

付表　連載「論文発表の倫理」の表題

連　載	表　題
1	発表倫理との出会い
2	普通の人の声に耳を傾ける：URMの誕生
3	スタイル・マニュアルから発表倫理へ：URMの展開
4	撤回声明から懸念表明へ
5	オーサーシップ定義の形成と変化
6	レフェリー・システム再考
7	ゴースト・オーサーシップの広がり
8	インパクトファクターから読む学術雑誌出版
9	拡大する連絡責任著者"Corresponding author"の役割
10	出版バイアスを考える
11	研究公正局の新たな展開
12	医中誌Webから見た撤回論文
13	PubMedから日本の撤回論文を調べる
14	科学論文の国際共著関係をマッピングする
15	医学領域における日本からの英文論文発表の全体像
16	医学・生命科学領域における国内英文誌の国際性
17	撤回される麻酔科論文172編の波紋
18	盗用を考える
19	メガ著者数論文の出現
20	共著者の順番はどのように決めるのか
21	会議での重複演題発表はどこまで許されるか
22	サラミ論文、LPU、Imalas
23	引用句から発表倫理を考える
24	STAP細胞論文のゆくへ
25	ミスコンダクトへの視点
26	看護分野の撤回論文から見たミスコンダクト
27	研究倫理の教育をはじめるために
28	ミスコンダクト論文を可視化する
29	訂正記事を透明化する
30	科学研究目的の変化
31	発表倫理から論文の書き方を再考する
32	Honest errorから研究の誠実性を考える
33	RushとCaldwellの盗用をめぐる確執
34	研究公正局の不正調査手順モデルから学ぶ
35	Medical and Physical Journalの創刊と王立協会誌に却下されたJenner論文（上）
36	Medical and Physical Journalの創刊と王立協会誌に却下されたJenner論文（下）
37	同等の寄与は受容されるか
38	論文発表から見たミスコンダクト
39	医中誌Webから見た国内ミスコンダクト文献の分析
40	Lancet誌の発刊と社会改良家Thomas Wakley（上）
41	Lancet誌の発刊と社会改良家Thomas Wakley（下）
42	連載「論文発表の倫理」を振り返って

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。

Yuichi Shimada

島田 悠一 先生　しまだ　ゆういち先生

Profile

現職

ニューヨーク・コロンビア大学病院循環器内科 助教授・臨床指導医、
肥大型心筋症センター研究主任

経歴

2007年	東京大学医学部医学科卒業
2007年	国保旭中央病院 初期臨床研修医
2008年	東京大学医学部附属病院 初期臨床研修医
2008-2011年	アルバート・アインシュタイン医科大学附属ベス・イスラエル病院 内科研修医
2011-2012年	同 内科主任研修医
2011-2014年	ジョンズ・ホプキンス公衆衛生大学院公衆衛生学修士課程修了
2012-2015年	ハーバード大学医学部附属ブリガム・アンド・ウィメンズ病院 循環器内科専門研修医
2015-2017年	ハーバード大学医学部附属マサチューセッツ総合病院 循環器内科 臨床指導医
2017-2018年	ニューヨーク・コロンビア大学病院循環器内科 助教・臨床指導医、肥大型心筋症センター研究主任
2018年-	現職

競争的研究費として、米国心臓協会Mentored Clinical & Clinical Research Award（2014年、2016年）、同Career Development Award（2017年）などを獲得。著書に『米国医学留学のすべて』、『海外医学留学のすべて』（日本医事新報社）がある。

左室肥大と心不全に対する多角的アプローチ

はじめに

読者の皆様、初めまして。現在ニューヨークのコロンビア大学病院循環器内科で臨床指導医をしつつ研究を行っております島田悠一と申します。当研究室では、**左室肥大**の診断とその機序の解明、さらにその合併症である心不全の治療についての研究を行っております。左室肥大は心臓の左心室の壁が異常に厚くなってしまう状態を指します。これは心臓の拡張能（拡張期に血液を心室内に充満させる機能）を低下させることによって「駆出率が保たれた心不全」（heart failure with preserved ejection fraction; **HFpEF**）などの様々な合併症を引き起こします。左室肥大は遺伝要因・後天的要因の両方によって起こることが知られています。ここでは、左室肥大を引き起こす遺伝要因（肥大型心筋症）と後天的要因（高血圧や肥満など）のそれぞれについて、今まで行ってきた研究とこれからの展望に触れていこうと思います。

1. 大規模プロテオミクス解析を用いた肥大型心筋症の疾患機序の解明

まずは左室肥大を起こす遺伝要因についてお話しようと思います。左室肥大を引き起こす遺伝病の代表格は肥大型心筋症で、心筋タンパクをコードする遺伝子の変異が原因で左室肥大が起こります。有病率は200人から500人に1人と最も頻度の高い遺伝性心疾患の一つに数えられ、米国では若年者（特に運動選手）の突然死の最も多い原因疾患です。しかしながら、肥大型心筋症において遺伝子変異がどのように左室肥大ひいてはHFpEFや突然死を引き起こすのかは未だにあまり解明されていません。当研究室では肥大型心筋症患者の検体を用いた大規模プロテオミクス解析（1000種類以上のタンパク濃度を測定する）を行い、肥大型心筋症において活性化されている複数のシグナル経路を同定しました（Shimada et al, Circulation 2018 [abstract]）。これらの中にはNoonan症候群（肥大型心筋症と同様の左室肥大をきたす）で活性化していることが知られているRas-MAPキナーゼシグナル経路が含まれており、この経路が肥大型心筋症の発症において担っている役割の解明に繋がることが期待されます。

2. 肥大型心筋症の治療法の比較

次に、肥大型心筋症の治療法を比較した二種類の研究をご紹介いたします。一つ目の研究デザインは最も科学的根拠としての信頼性が高いといわれる二重盲検ランダム化比較試験、二つ目は大規模データベースを用いた効果比較研究です。

2-1. 肥大型心筋症における薬剤治療のランダム化比較試験

肥大型心筋症においては、TGF-βシグナル経路が活性化していることが知られています。また、このシグナル経路の特異的阻害薬によって肥大型心筋症モデルマウスの左室肥大が抑制されることも示されています。そこで当研究グループではTGF-βシグナル経路を阻害する効果をもつlosartanという薬を使った二重盲検ランダム化比較試験を行い、左室肥大と線維化（HFpEFや突然死を起こす素地になる）の進行が抑えられることをヒトにおいて初めて示し、20年以上も進展がなかった肥大型心筋症薬物治療の分野に新たな可能性を開きました（Shimada et al, JACC Heart Failure, 2014）。現在は肥大型心筋症治療のために開発された新しい薬の多施設共同二重盲検ランダム化比較試験（MAVERICK-HCM、EXPLORER-HCM）が進行中で、その結果が注目されています。

2-2. 大規模データベースを用いた効果比較研究

肥大型心筋症では左室肥大のために左室流出路が狭くなり、様々な症状（HFpEF、失神など）を引き起こすことがあります。薬剤治療が奏功しない場合には侵襲的治療を行うことになりますが、この場合に大きく二つの選択肢があります。一つは心臓外科手術で、左室流出路の厚くなった心筋を切除することで症状の緩和を図ります。もう一つは心臓カテーテルを使った治療で、心筋の厚くなった部分を栄養する冠動脈の枝に100%アルコールを注入することで意図的に小さな心筋梗塞を起こし、結果的に心筋が薄くなることで左室流出路の狭窄を解除します。そこで、我々の研究室では米国の複数の州における全ての入院・救急受診を記録した大規模データベースを利用してこの二種類の治療法を比較する臨床研究を行い、前者の治療法を受けた群で急性心血管イベントが有意に少ないことを示しました（Shimada et al, Eur Heart J, 2018 [abstract]）。

3. HFpEFに対する肥満手術の効果

ここまでは左室肥大ひいてはHFpEFを引き起こす遺伝要因について、肥大型心筋症を例に解説してきました。ここからは高血圧や肥満などの後天的要因について記していきたいと思います。このような後天的要因で最も頻度が高いのは高血圧ですが、肥満は高血圧の原因になることが知られています（図1）。また、脂肪細胞は最近炎症性細胞としての役割も注目されてきており、心筋に直接働きかけて左室肥大やHFpEFを引き起こす（つまり、高血圧を介さない）直接経路の存在も示唆されています（図1）。また、肥満が冠動脈疾患（心筋を栄養する冠動脈に狭窄ができ、心筋に酸素が行き届きにくくなる病態）の危険因子であることはよく知られていますが、冠動脈疾患による心筋虚血も拡張能障害を通じてHFpEFを引き起こします（図1）。つまり、肥満は様々な経路でHFpEFを起こすのです。そこで、もし肥満を解消することができたらそれに伴って高血圧や冠動脈疾患のコントロールが改善され、ひいてはHFpEFの治療につながるのではないかという仮説が成り立ちます。

この仮説を検証する上で鍵となるのは、**肥満手術**の存在です。米国の肥満の有病率は非常に高く、男性の実に35%、女性の40%が肥満（body mass index 25以上）と報告されています。また、body mass index 35以上の高度肥満の有病率はおよそ15%であり、有病率約0.3%の日本とは桁違いに高くなっています。さらに驚くべきことに、胃を切り取ったり縛ったりバイパスしたりして人為的にカロリー摂取量を減らし、ひいては体重減少をはかる肥満手術という外科手術が頻繁に行われています。この肥満手術の効果は迅速かつ覿面で、数か月以内に平均35%の体重減少（過剰体重の

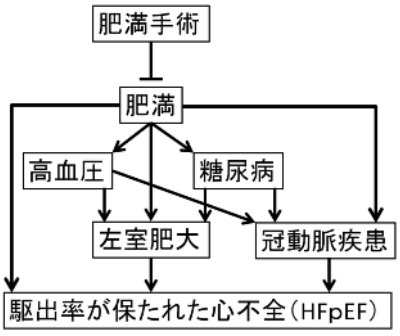

図1　肥満が「駆出率が保たれた心不全」を引き起こすメカニズムの概念図

肥満は高血圧や糖尿病を通じて左室肥大、ひいては駆出率が保たれた心不全の原因になることが知られているが、肥満が直接左室肥大や心不全を引き起こす経路も存在する。また、肥満は冠動脈疾患の危険因子でもあり、これも拡張能障害を通じて心不全につながる。我々の研究グループは、肥満手術が肥満を解消することによって高血圧や冠動脈疾患のコントロールが改善し、ひいては心不全の急性増悪の頻度が減少することを示した。

70%）が見られます。そこで我々はこの肥満手術に着目し、まずその前後で高血圧のコントロールが良くなる（高血圧性緊急症による救急受診・入院が減少する）ことを示しました（Shimada et al, BMC Medicine, 2017）。次に、肥満が解消されれば冠動脈疾患のコントロールも改善するのではないかとの仮説に基づき、安定狭心症患者の入院頻度が肥満手術の後に減少することを報告しました（Shimada et al, Heart, 2017）。最後に、肥満手術によって高血圧や冠動脈疾患が改善するのであればその結果としてのHFpEFのコントロールも良くなるのではと考え、前述の大規模データベースに登録された1600人あまりの心不全をもつ肥満患者において、心不全の急性増悪が肥満手術後に有意に減少することを示しました（Shimada et al, JACC, 2016）。前述のように現時点でHFpEFに対しては死亡率を下げるような確立した治療法がなく、肥満手術は有効な手段の一つとして期待されています。

4. 三次元心エコーを用いた左室肥大の評価とその予後予測能

ここまでは左室肥大の遺伝的・後天的要因について記してきましたが、最後に左室肥大の診断と予後予測能に関する最近の進歩について述べたいと思います。前述のように左室肥大はHFpEFなどの様々な合併症を引き起こしますが、その診断には主に心臓超音波検査（心エコー）が用いられています。このため、心エコーを使った正確な左室肥大の診断は日常診療において非常に重要です。しかしながら、従来の二次元心エコーでは左室肥大の程度を低く見積もってしまうという問題点が指摘されていました。最近になって開発された三次元心エコーはこの欠点を克服できる可能性があると期待されています。そこで我々はメタ回帰分析を用いてその誤差の程度と原因を調べ（Shimada et al, JASE, 2010; Shimada et al, Am J Cardiol, 2011; Shimada et al, Echocardiography, 2012）、次に累積メタ解析という手法を用いて三次元心エコーが発達するにつれて測定誤差が小さくなってきていることを報告しました（Shimada et al, Am J Cardiol, 2012）。さらに、左室肥大が進むと心臓から一心拍あたり駆出される血液の量（一回拍出量）が減って様々な症状を引き起こすのですが、この一回拍出量を推定するためには三次元心エコーの方が二次元よりも優れていることをカテーテルを使った大動物実験で示しました（Shimada, et al, Echocardiography, 2012）。最近では左室肥大の程度と一回拍出量を組み合わせた新しい心エコーの指標を開発し、それが肥大型心筋症において予後を予測するのに有用である可能性を示唆しました（Shimada et al, J Card Failure, 2018, in press）。三次元心エコーは測定機器とコンピューターの発達に伴って画質が改善されてきており、心筋機能の評価において適用範囲が拡大していくものと思われます。

おわりに

以上のように、当研究室では左室肥大をキーワードとして、病態生理の解明と治療法の開発を目指してプロテオミクス解析から大規模データベース、メタ解析、画像解析や大動物実験などの多角的アプローチを用いた研究を行っています。このように様々な手法を用いることができるのは、整備された大規模データベースの存在や共同研究における垣根の低さ、それに若手にも競争的資金を配分してくれる懐の深さのお陰かと思います。なお、米国での医師免許取得、マッチング、臨床研修の実際とその後の進路などに関しましては、拙著「海外医学留学のすべて」（日本医事新報社）をご参照いただければ幸いです。また、当研究室ではポスドクを募集しておりますので、ご興味のおありになる方はys3053@cumc.columbia.eduまでご連絡ください。最後に、この度はこうして執筆させていただく機会を賜り、関係者の皆様にこの場を借りて感謝申し上げます。

図2　メタボロミクス解析ワークショップで知り合った研究者達と
参加者の国籍は韓国、中国、メキシコ、チリ、イタリアなど多岐にわたり、とても良い勉強になりました。

あいみっくぽえとりい

詩とイラストによるコラボレーションをお届けします。

絵 H.M.

編集後記

■9月に関東地方に上陸した台風24号の爪痕は思いの外深く、私の往復10㎞のランニングコースの川沿いでは、樹齢百年級の大木がなんと10本近く根こそぎ折れてしまいました。神宮外苑のイチョウも今秋は過去に見たことのない不思議な黄色で、これも台風の塩害だとか。さらにはお鍋に必須の長ネギも今年は軒並み曲がっていて、これまた台風の風害だとか。大災害が全国各地で次から次へと起こった「平成」でしたが、そんな「平成」もあとわずか。バブルに始まり何で終わるのでしょうか。来年は穏やかな年となりますように。（SNM48）

■職場近くに新国立競技場があり、近くの上層階レストランからはクレーンの林立した建設中の鳥の巣が展望できる。その無機質な様はお祭り騒ぎとは縁遠くオリンピックの賑わいは想像し難い。しかし期間中にはここ信濃町界隈も騒がしくなることだろう。ふと話しかけられたらどうしようかと不安になり、最近英会話を始めてしまった。10年以上喋っておらず分厚い氷壁にぶち当たっている。リハビリは相当大変そうである。（安全性の母）

■歳とともにブクブク太りだし、これは何とかしなくてはと思い、ジムに通いだしました。ファンクショナルトレーニングのジムで、暗闇でミラーボールが回り、大音量の音楽が流れる中、45分間筋トレと有酸素運動を繰り返し、最後は隣の人達とハイタッチして終わります。とてもきついトレーニングで、初めてレッスンを受けた時は足がガクガクになり、スタジオからロッカーへ行く階段は手すりをつかまりながら降りるほどでした。食事も指導してもらい、ジムも頑張って通っているおかげで体脂肪が12％落ち、トレーニングにも付いていけるようになりました。ジムは楽しいので続けて行き、「筋肉女子」目指そうと思います。（ぴょん）

■2020年の東京オリンピック・パラリンピックに向けて新国立競技場の建設が進んでいます。IMICのある信濃町から近いため、私も時々通勤電車から様子を見ています。建設初期は重機の一部が辛うじて見える程度だったのが、今は外観が出来上がりつつあって、いつの間にかここまで進んでいる！と驚くほどです。東京での開催が決定した頃は2020年なんてかなり先の未来だと思っていたのに、時は確実に過ぎていくのだなぁとしみじみ感じてしまいます。気がつくと信濃町駅周辺も変わりつつあります。これから大会開催までにIMIC周辺がどのように変わるのか、せっかくのチャンスと思って楽しみながら観察していきたいと思っています。（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