# あいみっく

40(4) 2019

CONTENTS

Editorial
ポリファーマシーについて …… 秋下 雅弘 83 (1)

シリーズ AIと医療 7
データ駆動型創薬とディープラーニング …… 齊藤 隆太 84 (2)

シリーズ21世紀の健康とは？ 5
環境による健康リスクを知る
Health Risks attributable to Environment …… 浅見 真理 90 (8)

医学統計学シリーズ　第51回
OpenBUGSを用いるNetwork Meta-analysis …… 森實 敏夫 96 (14)

「この人・この研究」
第44回　板倉 英祐先生 …… 109 (27)

連載　回想録　私の仕事4 …… 藤井 信栄 113 (31)

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

**あいみっく** Vol.40-4

発行日　2019 年 11 月 30 日

発行人　戸山　芳昭

編集人　「あいみっく」編集委員会 委員長　秋本恒雄
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

# ポリファーマシーについて

東京大学大学院医学系研究科老年病学教授
秋下 雅弘

文字通りに解釈すれば、ポリファーマシー（polypharmacy）＝多剤服用（多剤併用、多剤処方）であり、6種類以上で薬物有害事象のリスクが増加することから、操作的には6種類以上をポリファーマシーと定義することも行われる。海外では5種類以上をポリファーマシーとするのが一般的である。しかし、最近の概念では、多剤服用に関連して薬物有害事象のリスク増加、服薬過誤、服薬アドヒアランス低下等の問題につながる状態、つまり多剤服用の中でも特に害をなすものをポリファーマシーと呼び、両者を使い分ける。

したがって、ポリファーマシー対策では、高齢者総合機能評価（comprehensive geriatric assessment, CGA）などを用いて、対象者の病態、生活機能、生活状況などを総合的に評価した上で処方見直し（medication review）を行い、適正化することが何より重要である。処方適正化には、まず処方する医師が問題意識をもって取り組むべきである。しかし、若年者のエビデンスを高齢者に外挿することで、多病の高齢者はポリファーマシーに陥りがちである。減薬に取り組もうとしても、複数科受診が多く処方の一元管理が困難なこと、高齢者自身も病気は薬で治療するものであるという呪縛から免れないことが大きな障壁になっている。

多職種協働と患者・家族の理解も重要である。特に薬の専門家である薬剤師の果たす役割が期待されるが、現状では医師・薬剤師間の連携不足は否めない。この問題には医療界の権威勾配も関係していると言われるが、対人業務にまだ不慣れな薬剤師の意識とスキルにも変革が必要だと思われる。特に地域の診療所と保険薬局との関係をどう作っていくかが大きな課題であり、旗振り役として自治体に期待される役割も大きい。その他の職種にも、服用状況や症状の把握には看護師、非薬物的対応については管理栄養士や理学療法士など、それぞれの職能に応じた役割が期待される。一般向けには「多すぎる薬と副作用」というパンフレット（日本老年医学会ホームページ）が用意されており啓発に利用できる。

ポリファーマシー対策の基本は日本老年医学会による「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015」にまとめられているが、現場向けの指針として厚生労働省は「高齢者の医薬品適正使用の指針」の作成を進め、2018年には総論編を、2019年には各論編（療養環境別）を発表している。ポリファーマシーは医療経済的に影響が大きいこともあり、この間、マスコミによる老年薬学的課題ならびにポリファーマシーに関する報道は日常的なものとなった。診療報酬でもポリファーマシー対策が医師、薬剤師双方で評価されるように制度が変化するなど、まさにポリファーマシー時代の到来といえる。

SERIES
AIと医療
07

# データ駆動型創薬とディープラーニング

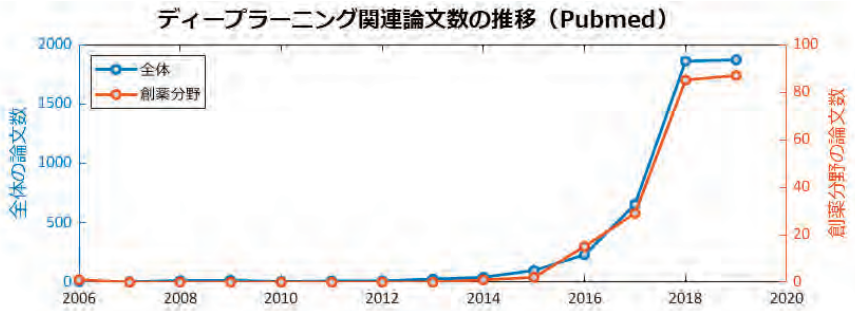
齊藤 隆太
*Ryuta Saito*
田辺三菱製薬株式会社 創薬本部 創薬基盤研究所 主席研究員

## 1．はじめに

ディープラーニングとは脳の神経ネットワークの機能特性を模したニューラルネットワークを多層化した機械学習のことで、人工知能（AI: artificial intelligence）における手法の一つである。ディープラーニングは2006年に提案されて以降[1]、ゲーム、画像認識、音声認識、翻訳、自動運転など様々な分野で著しい進歩をもたらしている現在のAIの急速な発展を支える中核技術である。ディープラーニングの基本的な理論は約40年前から存在していたが、インターネットの発展により膨大なデータが入手可能になったこと、高速GPUやクラウドコンピューティングなどの計算環境を手軽に利用可能になったことを背景として急速に普及し、現実社会の課題解決に広く実装されている。本稿では創薬分野におけるディープラーニングの活用の現状と、ケーススタディとしてフェノタイプ創薬における化合物探索とデータ駆動型ドラッグリポジショニングについて紹介する。

## 2．創薬におけるディープラーニングの活用状況

創薬の生産性（投資された研究開発費に対する上市された医薬品の数）は1950 年から2010 年の60 年で約1/80 まで低下した[2]。この低下した創薬の生産性を改善するためにデータや計算科学技術を活用したプロセス変革（データ駆動型創薬の実現）が求められており、ディープラーニングを代表とする機械学習技術が注目されている。ライフサイエンスおよび創薬分野におけるディープラーニングの動向調査として、Pubmedを用いた発表論文調査の結果を図1に示した（調査対象の論文は2006年から2019年6月30日まで）。2012年に機械学習コンペティションKaggleのMerck Molecular Activity Challengeでトロント大学のディープラーニングチームが優勝したことで、ディープラーニングの創薬応用が一気に注目を集めた。2012年当時はまだ数える程度の論文しか発表されていなかったが、2015年に著名なHintonグループがNature誌で発表した後から[3]、ディープラーニング関連論文の数は毎




ディープラーニング関連論文の分類と論文数（応用目的／解析技術）

| 解析技術＼応用目的 | 基盤技術（医療・生物系など） | ターゲット分子探索 | スクリーニング・作用予測 | 最適化・薬効評価 | 臨床試験 | ドラッグリポジショニング | 併用治療 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ケモインフォマティクス | 17 | 0 | 50 | 16 | 0 | 8 | 2 |
| バイオインフォマティクス | 33 | 6 | 5 | 3 | 0 | | |
| 画像解析・信号処理 | 37 | 0 | 3 | 9 | 2 | | |
| 自然言語処理・音声認識 | 3 | 0 | 3 | 0 | 3 | | |

図1　ライフサイエンス分野におけるディープラーニング関連論文の推移と創薬応用における分類

年2倍以上のペースで急速に増加している。2019年も同様の伸び率で推移しており、上半期だけで既に2018年の論文数を上回っている。一方で、創薬に関連するキーワードで絞り込んだ結果、伸び率こそ全体と同様に急速に増加していたが、数としては全体の5%程度であった。

論文中で創薬応用に言及していた200報を対象に、論文の内容を精査し、ディープラーニングの創薬応用目的と使用された解析技術の2軸で論文を分類・集計した。解析技術で見ると、当初から活用が期待されていたケモインフォマティクスと画像解析の報告がやはり多かった。ケモインフォマティクスは活性・副作用・薬物動態パラメータなどの予測に関する報告が、画像解析は医療画像を用いた診断支援に関する報告が多かった。一方で、バイオインフォマティクスは現時点で技術的な論文がほとんどで創薬における実績の報告はまだ少なかった。しかしながら、バイオインフォマティクスは創薬ターゲット分子探索や生物学的製剤の最適化など応用の幅が広く、今後の実用化が期待される技術分野であると考えられた。特に近年では、ドラッグリポジショニングなどの複雑で創造的な問題に対して、ディープラーニングを使って様々な種類のデータを組み合わせた予測的アプローチが報告されている[4-6]。ディープラーニングはその技術的特性を活かして特徴抽出器やパターン認識器として使用されていることが多いが、前出のドラッグリポジショニングに代表されるように、単なる創薬プロセスの効率化だけでなく新薬の創製につながる新しい科学的発見も期待されている。

## 3．フェノタイプ創薬における化合物探索

フェノタイプ創薬のアプローチからある一定の割合で新薬が見出され続けているという上市品の分析から[7]、病態に関連の深いフェノタイプに着目した化合物探索手法が再び注目されている。特に細胞やオルガネラ（細胞内小器官）の形態変化に着目して、細胞画像を基に化合物の薬効を評価するハイコンテントスクリーニング（HCS: high content screening）が広く実施されている[8]。HCSには個々の細胞やオルガネラに着目した僅かな形態変化を捉えられるというメリットがあるが、実際には特定のオルガネラにのみ着目して画像解析を行うことが大半である。つまり、従来の解析法では着目点以外に起こる形態変化（新しい薬理作用）を見落としている可能性があった。また、画像解析はそのスキーム構築や判断基準の設定に専門家による試行錯誤が必要な技術であり、このことが探索範囲の限界を決める一つの要因になっていた。このような見落としを無くし、新たな薬理作用を有する化合物を取得することを目的として、ディープラーニングを用いた薬効判定に関する方法論を大阪大学と共同開発した[9]。

本研究では、薬理作用が既知の化合物を用いて細胞形態に変化を起こす化合物をディープラーニングで判定した（図2を参照）。細胞画像は主要なオルガネラ（核、核小体、ミトコンドリア、細胞膜、小胞体、細胞骨格・アクチン）を色素染色したcell paintingアッセイで取得した[10]。ディープラーニングは画像解析で実績のある畳み込みニューラルネットワーク（CNN: convolutional neural network）モデルを用いた。まず、試験結果の全体画像から個々の細胞の核の重心で切り出してインプットとなる細胞画像を作成した。次

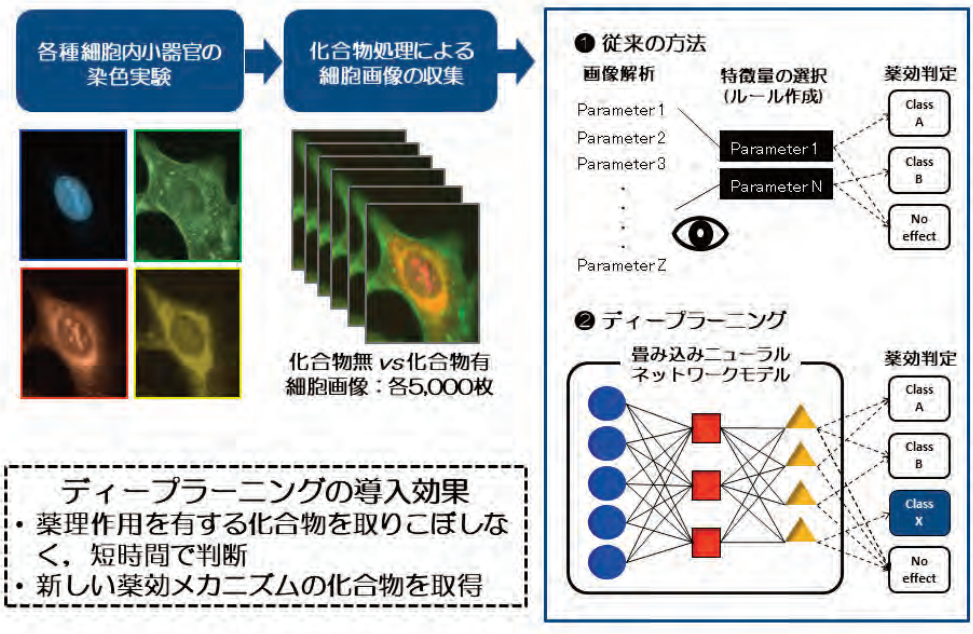



図2　フェノタイプ創薬におけるディープラーニングを用いた化合物探索

に、化合物処理なしのコントロール群と化合物処理した群からそれぞれ5,000枚の細胞画像をランダムに選出し、各4,500枚をトレーニングセットとして両者を分類するCNNモデルを化合物ごとに構築した。最後に、残りの各500枚をテストセットとして化合物処理の有無を判定させ、各化合物の正答率を算出した。化合物処理による細胞形態変化が明らかな場合は学習が上手くいき、正答率が高くなると考えられるため、正答率を用いて統計的な選抜基準を設定した。このCNNモデルの正答率を基準に選抜された化合物はCellProfiler[11]など従来の画像解析ツールを用いた判定結果とよく一致していただけでなく、従来法では拾えなかった化合物群を含んでいる事も確認できた。

フェノタイプアッセイに基づいて有効な化合物を選抜・分類できた際、研究者が求める薬理作用（副作用）やフェノタイプの変化を分子レベルあるいはパスウェイレベルのメカニズムとして説明できることが期待される。しかしながら、ディープラーニングが分類に用いた特徴量とその基準を研究者が理解することは困難であり、分類結果をいかに解釈するかが課題となっている。ディープラーニングの学習した特徴量を可視化する方法としてはt-SNE (t-distributed stochastic neighbor embedding)が提案されており[12]、化合物分類にも応用されている[13, 14]。また、作用既知の化合物を用いて取得したフェノタイプアッセイのデータベースを構築し、k-NN（k-nearest neighbor）などの方法で類似性を比較することで、作用メカニズムを分子レベルやパスウェイレベルで推定することができる[14, 15]。これらの方法を組み合わせて、場合によってはオミックスデータなどの他の化合物プロファイルのデータと統合して、多角的にデータを分析することで分類結果を解釈していくことが重要だと考えている。

## 4. ドラッグリポジショニング

生産性の高い創薬アプローチとして、ヒトでの安全性やプロファイルが把握できている市販品の新しい薬効を発見し、他の適応症で開発するドラッグリポジショニングが注目されている。ドラッグリポジショニングによって、通常10年以上かかる創薬の研究開発期間を約5年短縮するとともに、安全性や薬物動態の問題で開発が失敗するリスクを回避することが期待されている[16]。過去にも本来とは異なる適応症で販売された医薬品の事例は多く存在したが、そのきっかけは臨床試験または実際の臨床現場での経験や医師や研究者の発想に依存していた。ドラッグリポジショニングを医師や研究者のセレンディピティだけに頼ることから脱却するために、医薬品に関する多様なデータ（薬理・相互作用データ、臨床副作用報告、化合物構造、疾患パスウェイ、遺伝子発現データ、文献情報など）を用いて体系的に新しい適応疾患を予測するデータ駆動型のアプローチが研究されている[17, 18]。初期のデータ駆動型ドラッグリポジショニングはPREDICTやDrugNetに代表されるような薬剤間および疾患間の類似性ネットワークとして表現されていた[19, 20]。その後、機械学習によって薬剤と疾患の未知の関係性を直接推定する手法[21, 22]、またディープラーニングを応用した手法が提案されており[4-6]、ここ数年の技術進展によって創薬における実用が見えてきた。さらに、ソーシャルメディアから薬剤の副作用情報を収集して、その情報を基にパーキンソン病に対して有効な医薬品を推定した報告もあり[23]、リアルワールドデータの活用が創薬に貢献する出口の一つにもなっている。

筆者らは現在、データ駆動型ドラッグリポジショニングによって、創薬につながる新しい知識・価値を効率的に創出することに挑戦している（図3参照）。デー

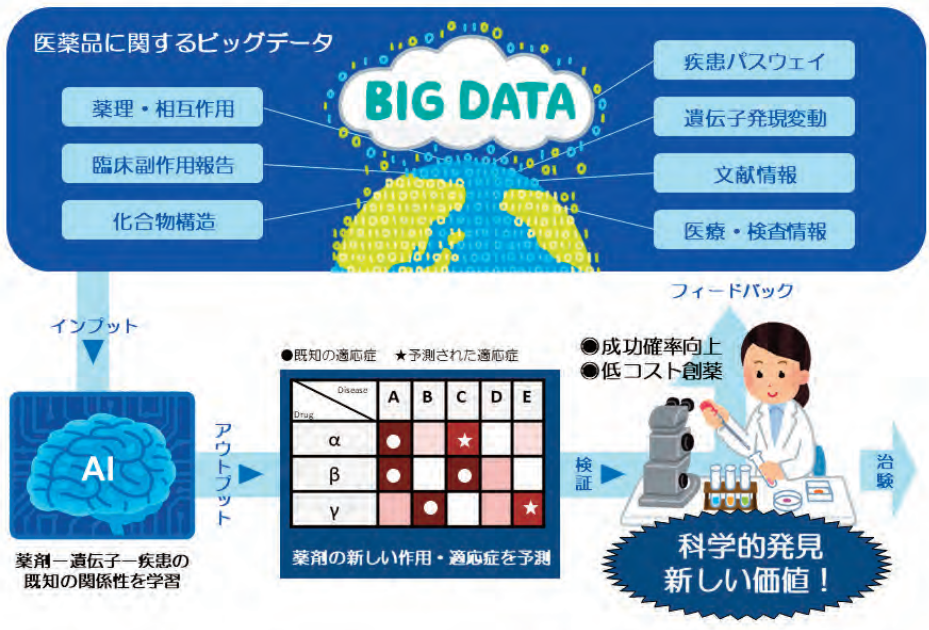



図3　データ駆動型ドラッグリポジショニング研究

タ駆動型ドラッグリポジショニングの基本は医薬品に関する多様なデータベースを解析して、薬剤ー遺伝子（タンパク質）ー疾患の関係性を体系的に整理することと薬剤・疾患のプロファイルを作成することである。この既知の関係性に基づいて作成したプロファイルを入力として機械学習で学習することで、新たな薬剤（または遺伝子）と疾患の関係性を推定することが可能となる。この推定された関係性は実験的に証明されることで、新しい知識・価値として提示できるようになる。データ駆動型のアプローチによって、創薬の仮説・検証サイクルをより速くより多く回すことが可能になり、創薬の生産性が改善されることを期待している。ただし、実際には検証実験にかけられるコストが大きな制約となるため、予測された大量の関係性からいかにもっともらしい新しい関係性を絞り込むかが重要である。現時点でこの問題をスマートに解決する技術は特に無いが、筆者は予測のスコアだけでなく上位にランキングされた疾患や薬剤のメカニズム的な共通性に注目して仮説を立てることを重要視している。データ駆動型ドラッグリポジショニングにおける筆者らの実績としては、①予測されたターゲット分子の約50%について実験的に薬剤との結合活性を証明できた、②技術検討も含めて開始から3年で複数の化合物について動物試験で新しい薬効を証明できた、を達成している。

実際の研究では注目化合物が決まっている場合があり、その時は化合物独自のプロファイルデータを実験的に取りながら種々のデータベースを活用して解析を進めることになる。その時には、特に非臨床ステージのまだ臨床情報がついていない化合物に注目する時には、プロファイルデータとして遺伝子発現解析が利便性・有用性に優れている。薬剤のプロファイリングとして遺伝子発現データを利用する方法Connectivity Mapが提案されて以降[24]、薬剤と疾患の遺伝子発現変動プロファイルの類似性からドラッグリポジショニングのアイデアを得るアプローチが広く取られていて、いくつかの実績が報告されている[25-28]。この遺伝子発現変動プロファイルの類似性と化合物構造の類似性に基づいた予測結果はお互いに独立であり、統合して解析することによって予測精度が向上することが知られている[29]。従って、化合物のプロファイルデータを可能な限り複数のプラットフォームを使って予測することが、データ駆動型ドラッグリポジショニングの成功率を高めることにつながる。遺伝子発現データに限らず、ライフサイエンス分野において機械学習モデルを用いた予測をする際には、データの質と量がそろっていないことが問題になることが多い。遺伝子発現のデータ欠損に対して、テンソル分解アルゴリズムを使って未観測値を補間することで機械学習の高精度化に成功した事例が今年発表された[30]。このようなデータそのものが持つ課題を解決する技術は実用化において重要であるため、今後の発展および普及を期待している。

## 5．おわりに

2015年頃から本格的に実用化されてきたディープラーニングは、創薬分野においてもその応用研究が進んでおり、ターゲット分子探索・作用予測・de novoデザイン・薬効評価・臨床試験デザイン・ドラッグリポジショニング・併用治療などといった幅広い用途で活用されるようになってきた。ディープラーニングを代表とする機械学習の技術応用の目的は、創薬プロセスの効率化・高速化と創薬の起点となる新しい知識の発見の二点である。高速化を目的としたケモインフォマティクスによる作用予測などでは既に実用化が進んでいる。一方で、新たな知識の発見を目的としたde novoデザインやドラッグリポジショニングなどに対しては現在進行形で技術開発が進んでいる分野である。今後、ディープラーニングなどの機械学習技術の技術発展によって、創薬の様々な課題解決により広く活用されていくことは明らかである。将来的には、創薬は多種類の評価指標から成る複雑な問題であるので、一つの課題に対する単体の予測技術だけでなく、統合的なアプローチがより重要になってくる。特に、Quantitative Systems Pharmacologyを代表とするモデリング＆シミュレーション（定量的予測技術）との技術融合によって、真のデータ駆動型創薬が実現されることを期待している。製薬企業においてデータ駆動型創薬を実装することは、創薬の生産性改善を達成するのに重要な要素であり、未来の発展の駆動力となるであろう。

## 参考文献


1) Hinton GE, Salakhutdinov RR. Reducing the dimensionality of data with neural networks. *Science*, 313:504-507, 2006.
2) Scannell JW, Blanckley A, Boldon H, Warrington B. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 11: 191-200, 2012.
3) LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*, 521: 436-44, 2015.
4) Aliper A, Plis S, Artemov A, Ulloa A, Mamoshina P, Zhavoronkov A. Deep learning applications for predicting pharmacological properties of drugs and drug repurposing using transcriptomic data. *Mol. Pharm.*, 13: 2524-30, 2016.
5) Zong N, Kim H, Ngo V, Harismendy O. Deep mining heterogeneous networks of biomedical linked data to predict novel drug-target associations. *Bioinformatics*, 33: 2337-44, 2017.
6) Zeng X, Zhu S, Liu X, Zhou Y, Nussinov R, Cheng F. deepDR: A network-based deep learning approach to in silico drug repositioning. *Bioinformatics*, btz418, 2019.

7) Swinny DC, Anthony J. How were new medicines discovered? *Nat. Rev. Drug Discov*., 10: 507-19, 2011.
8) Carpenter AE. Image-based chemical screening. *Nat. Chem. Biol*., 3: 461-5, 2007.
9) 杉山佳奈子ほか. Convolutional Neural Networkによるヒット化合物判定. 研究報告バイオ情報学（BIO）、2016-BIO-48: 3, 2016.
10) Bray MA, *et al*. Cell Painting, a high-content image-based assay for morphological profiling using multiplexed fluorescent dyes. *Nat. Protoc*., 11: 1757-74, 2016.
11) Carpenter AE, *et al*. CellProfiler: image analysis software for identifying and quantifying cell phenotypes. *Genome Biol*., 7: R100, 2006.
12) Maaten LVD, Hinton G. Visualizing data using t-SNE. *J. Mach. Learn. Res*., 9: 2579-605, 2008.
13) Kraus OZ, *et al*. Automated analysis of high-content microscopy data with deep learning. *Mol. Syst. Biol*., 13: 924, 2017.
14) Ando DM, McLean CY, Berndl M. Improving phenotypic measurements in high-content imaging screens. *bioRxiv*, 161422, 2017.
15) Ljosa V, *et al*. Comparison of methods for image-based profiling of cellular morphological responses to small-molecule treatment. *J. Biomol. Screen*., 18: 1321-9, 2013.
16) Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat. Rev. Drug Discov*., 3: 673-83, 2004.
17) Ekins S, Williams AJ, Krasowski MD, Freundlich JS. In silico repositioning of approved drugs for rare and neglected diseases. *Drug Discov. Today*, 16: 298-310, 2011.
18) Hurle MR, Yang L, Xie Q, Rajpal DK, Sanseau P, Agarwal P. Computational drug repositioning: from data to therapeutics. *Clin. Pharmacol. Ther*., 93: 335-41, 2013.
19) Gottlieb A, Stein GY, Ruppin E, Sharan R. PREDICT: a method for inferring novel drug indications with application to personalized medicine. *Mol. Syst. Biol*., 7: 496, 2011.
20) Martínez V, Navarro C, Cano C, Fajardo W, Blanco A. DrugNet: network-based drug-disease prioritization by integrating heterogeneous data. *Artif. Intell. Med*., 63: 41-9, 2015.
21) Iwata H, Sawada R, Mizutani S, Yamanishi Y. Systematic drug repositioning for a wide range of diseases with integrative analyses of phenotypic and molecular data. *J. Chem. Inf. Model*, 55: 446-59, 2015.
22) Sawada R, Iwata H, Mizutani S, Yamanishi Y. Target-based drug repositioning using large-scale chemical-protein interactome data. *J. Chem. Inf. Model*., 55: 2717-30, 2015.
23) Zhao M, Yang CC. Drug repositioning to accelerate drug development using social media data: computational study on Parkinson Disease. *J. Med. Internet Res*., 20: e271, 2018.

齊藤 隆太
***Ryuta Saito***

## *Profile*

略歴

現職：田辺三菱製薬株式会社 創薬本部 創薬基盤研究所 主席研究員

学歴：2000 年　北里大学理学部物理学科 卒業
2002 年　東京工業大学大学院生命理工学研究科 修士課程 修了
2016 年　九州大学大学院生物資源環境科学府 博士後期課程 単位取得退学
2017 年　農学博士（九州大学）

職歴：2002～2007 年　三菱ウェルファーマ株式会社
2007 年～現在　田辺三菱製薬株式会社
2003～2008 年　京都大学 細胞・生体機能シミュレーションプロジェクト
2008～2010 年　京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学
2012 年～現在　DILI-sim Initiativeコンソーシアム
2015～2019 年　日本安全性薬理研究会 in silico WG (iSmart)

バイオインフォマティクス、システムバイオロジー、Quantitative Systems Pharmacology (QSP)、画像解析、機械学習などの計算科学技術を創薬課題に実装し、ターゲット分子・バイオマーカー探索、薬物作用メカニズム解析、疾患解析、化合物評価の定量化・自動化、ドラッグリポジショニング、臨床薬効・副作用予測などといった医薬品の研究開発業務に従事。

24) Lamb J, *et al*. The Connectivity Map: using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease. Science. 313: 1929-35, 2006.
25) Dudley JT, *et al*. Computational repositioning of the anticonvulsant topiramate for inflammatory bowel disease. *Sci. Transl. Med*., 3: 96ra76, 2011.
26) Kosaka T, Nagamatsu G, Saito S, Oya M, Suda T, Horimoto, K. Identification of drug candidate against prostate cancer from the aspect of somatic cell reprogramming. *Cancer Sci*., 104: 1017-26, 2013.
27) van Noort V, *et al*. Novel drug candidates for the treatment of metastatic colorectal cancer through global inverse gene-expression profiling. *Cancer Res*., 74: 5690-9, 2014.
28) Cheng J, Yang L, Kumar V, Agarwal P. Systematic evaluation of connectivity map for disease indications. *Genome Med*., 6: 95, 2014.
29) Hizukuri Y, Sawada R, Yamanishi Y. Predicting target proteins for drug candidate compounds based on drug-induced gene expression data in a chemical structure-independent manner. *BMC Med. Genomics*, 8: 82, 2015.
30) Iwata M, *et al*. Predicting drug-induced transcriptome responses of a wide range of human cell lines by a novel tensor-train decomposition algorithm. *Bioinformatics*, 35: i191-9, 2019.

21世紀の健康とは? 05

# 環境による健康リスクを知る

## Health Risks attributable to Environment

浅見 真理
*Mari Asami*
国立保健医療科学院生活環境研究部

### WHOが健康的な環境による疾病予防に注目

あらためて健康的な環境により人々の健康を守ることの重要性が注目されている。世界保健機関（WHO）では、2016年「健康的な環境による疾病予防ー環境リスクによる疾病負荷の国際評価」を発表した[1, 2]。環境リスク要因に注目して環境と労働に関する100以上の疾病のシステマティックレビューを行い、世界的に環境と労働の改善が健康と福祉を促進できることを示した。利用可能な政策、戦略、介入、技術および知識を通じて、達成可能なエビデンスを示したのである。これにより、医療政策に携わる政策立案者や医療従事者が、健康な環境の形成を促進する必要性を認識すると、さらに効果的な予防公衆衛生戦略をたて、介入の計画を行うことが可能となることが期待されている。

調査結果では、全世界の死亡の23%と5歳未満の子供の死亡の26%は改善可能であり、疾病の上位としては、脳卒中、虚血性心疾患、下痢症およびがんが挙げられている。また疾病により失われる生命や生活の質の総合計、すなわち、「疾病負荷」を、指標の一つである障害調整生存年数（DALY, Disabled-Adjusted Life Years, 死亡による損失生存年数と障害による損失生存年数の結合尺度）で表現すると、疾病負荷の22%（95% CI: 13-32%）が改善可能な環境リスクによると推定された。人口あたりの疾病負荷が先進国で高い心疾患やがんなどの幾つかの非感染性疾患を除いて、環境による疾病負荷は低所得国で非常に高い傾向にある。

環境は、良好な地域社会および個人の健康のベースとなるものである。環境決定要因に起因する疾病負荷を減らすために、早急に多くの対策を講じることができる。例えば、安全に家庭で水を貯水することやトイレ等を含むよりよい衛生対策の促進、クリーン燃料の使用、家庭と職場における有害物質のより賢明な使用と管理、および労働安全と健康対策である。同時に、エネルギー、輸送、農業および産業などの対策と健康政策が連携して、環境による健康の害の根本原因に取組むことが極めて重要なのである。したがって対策は、健康だけでなく、健康の環境決定要因に影響するすべてのセクターの意思決定により行われる必要がある。

図1は、環境リスク上最も予防可能な疾病負荷を有する疾病をDALYにより表したものである。（図1は文献[1, 2]をもとに浅見作成）心疾患や不慮の事故、下痢症、がんなどにおいて、環境リスクが大きな疾病負荷となっていることがわかる。表1は、主な疾病と重要な環境

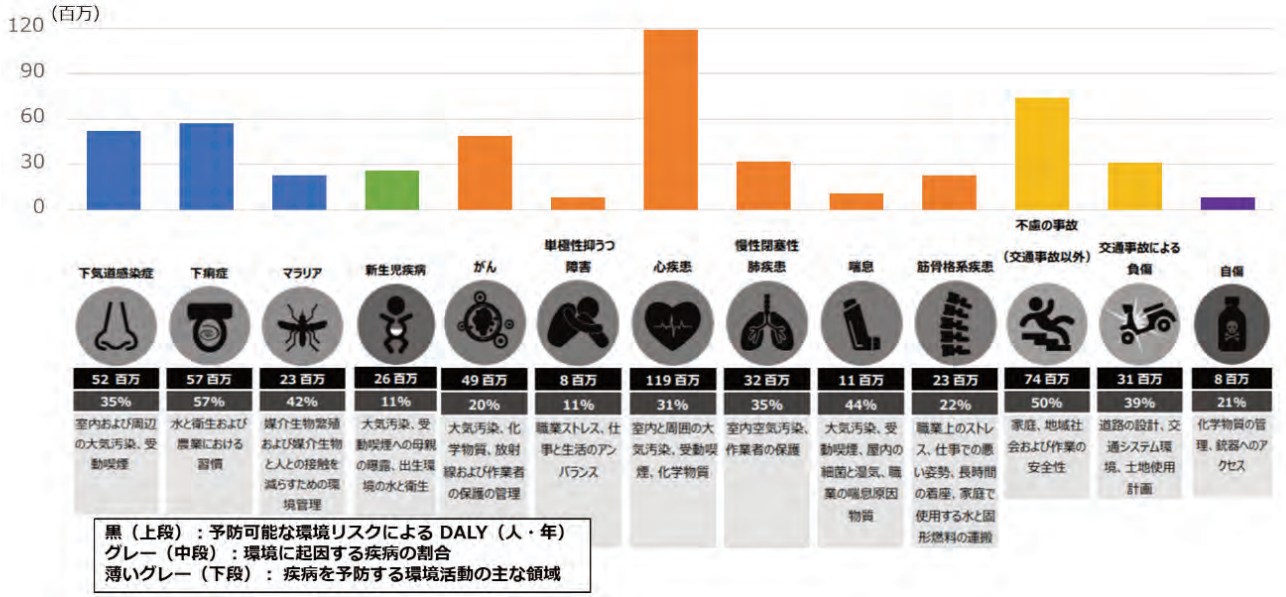



図 1　障害調整生存年数（DALY、死亡による損失生存年数と障害による損失生存年数の 結合尺度)により環境リスク上最も予防可能な疾病負荷を有する疾病（文献[1]をもとに浅見作成）

表 1　疾病と傷害および重要な環境介入 [1,2)]

| 疾病または傷害 | 主な介入エリア |
|---|---|
| **感染症と寄生虫疾患** | |
| 呼吸器疾患 | 室内空気汚染と大気汚染、受動喫煙、住宅改善 |
| 下痢症 | 水と衛生、農業上の慣行、気候変動 |
| 腸の線虫感染 | 水と衛生、灌漑用排水の管理 |
| マラリア | 媒介生物の繁殖地を減らし、人と疾病媒介生物の間の接触を減らすための環境改善と環境操作、蚊を防ぐ飲料水貯蔵、家畜の分布。 |
| トラコーマ | 家庭の水供給、便所、ハエに関する対策、衛生教育 |
| 住血吸虫症 | 排泄物管理、安全な水供給、農業上の慣行、作業者保護 |
| シャーガス病 | 家屋周辺の管理 |
| リンパ系フィラリア症 | 排水及び池の改善、清澄な水の取水と灌漑計画 |
| 糸状虫症 | 水源管理プロジェクト（特にダム） |
| リーシュマニア症 | 住宅、家屋周辺環境の清潔さ、作業者保護 |
| デング熱 | 家の周りの水域管理、澱んだ水の除去 |
| 日本脳炎 | 灌漑エリアの管理と家畜の分布、個人の保護 |
| HIV/エイズおよび性感染症 | 性産業と移民労働者の職業的感染 |
| B型およびC型肝炎 | B型肝炎：性産業と移民労働者の職業的感染<br>B型およびC型肝炎：医療従事者の針刺し事故 |
| 結核 | シリカや石炭粉塵などの浮遊微小粒子への鉱夫および他の職業集団の曝露、家庭燃料の燃焼煙曝露と受動喫煙、刑務所、病院および過密住宅条件などの環境 |
| **新生児病態と栄養状態** | |
| 新生児病態 | 室内空気汚染、母親の受動喫煙、出産環境の水と衛生 |
| 蛋白質エネルギー欠乏症 | 水と衛生、気候変動による食糧不足 |
| **非感染性疾患** | |
| がん | 室内空気汚染と大気汚染、受動喫煙、電離放射線、紫外線、化学物質、作業者保護 |
| 精神障害、行動障害および神経障害 | 職業上のストレス、洪水、地震および火災などの災害（住宅、洪水管理、気候変動関連）、開発プロジェクトでの強制的移住、娯楽またはアルコール関連の職業、頭部外傷（てんかん）、化学物質（一部の神経障害）、騒音（不眠症）、眩しい光、空気質および臭い（頭痛）。支援環境によって培われる身体活動は幾つかの疾病を減らすことができる。 |
| 白内障 | 紫外線、室内空気汚染 |
| 難聴 | 高い騒音レベルへの職業的曝露 |
| 心疾患 | 室内空気汚染と大気汚染、受動喫煙、鉛への曝露、ストレスの多い労働条件、交代制労働 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 室内空気汚染と大気汚染、職場での粉塵への曝露 |
| 喘息 | 空気汚染、受動喫煙、菌類と湿気への屋内曝露、アレルギー源への職業的曝露 |

| | |
|---|---|
| 筋骨格系疾患 | 職業的ストレス、仕事での長時間着座および悪い作業姿勢；家庭での使用に長距離に渡って多量の水を運ぶ必要性 |
| 先天異常 | 受動喫煙への母親の曝露、化学物質 |
| **他の分野の非感染性疾患で、環境に関連するリスク要因** | |
| 運動不足 | 作業場での活動、職場での長時間着座、移動様式、輸送インフラと土地使用パターン、適切な公園とオープンスペースの可用性 |
| 肥満 | 身体活動に有利となる環境要因 |
| **非意図的傷害** | |
| 交通事故 | 道路設計、土地使用計画；大きなインフラプロジェクトを有する開発エリアでの交通渋滞 |
| 非意図的中毒 | 化学物質の安全取扱と貯蔵、適切な製品情報、化学物質の適切な選択、作業者保護 |
| 転倒 | 家庭と作業環境の安全 |
| 火災、熱、高温物質 | 調理の安全性、照明と暖房器具、建物の防火対策、家庭の可燃物の使用、職業環境の安全と実践、気候変動 |
| 溺死 | 水環境の安全、国民意識、規則、作業者の安全、気候変動 |
| その他の非意図的傷害 | 動物の刺咬と毒性植物への接触からの保護、機械器具の安全、電離放射と電流 |
| **意図的な傷害** | |
| 自傷 | 殺虫剤などの有害化学物質へのアクセス、銃器へのアクセス |
| 対人暴力 | 銃器へのアクセス、都市設計（たとえば移動性、可視性）、作業者保護 |

介入に関する選択肢の関係を示したものである[1, 2]。それぞれの予防の機会について、リスク要因別に分野に応じた対応付けを行うことができる。

2015年9月の国連総会では、次の15年にわたる世界の焦眉の開発問題に立ち向かうための世界の公約として、持続可能な開発目標（SDGs）を定めた。17の目標の中には明確な健康関連目標があり、それらは健康の決定要因に強く影響する環境分野と他の分野が関連している。図2は、このSDGsと健康の関係をわかりやすく示している。特に環境衛生が人々の健康に大きな影響を及ぼす可能性が示されている[1, 2]。

## 日本における環境リスクの状況と関心の高まり

日本では2009年、日本医師会が「環境に関する日本医師会宣言」を発出[4]し、環境に配慮した医療活動、環境保健教育、環境保健の重要性啓発と身近な環境保健活動、安全で豊かな環境づくりに向けた政府等への働きかけを行うことを宣言した。2017年には、日本医師会生涯教育シリーズとして「環境による健康リスク」が発刊された。環境による多くの健康リスクについて、エビデンスを踏まえた記載が盛り込まれている[5]。この書籍では、後述する多くの環境リスクが網羅されており、改めて環境リスクの重要性を認識させられる。

日本の疾病負荷を15のリスクファクターによる原因別で見ると、図3のように、食品による循環器系疾患の影響が大きいことが分かる[3]。生活習慣として、食事、たばこ、アルコール、環境／労働リスクとして、労働リスクと大気汚染が大きいのである。WHOによる集計では、WHOの所掌上の関係で、リスクファクターとDALYの解析で、影響が極めて大きいたばこや食品による健康影響が集計から外されている[1]が、カントリープロファイルではたばこや食品が含まれている[3]。また、それ以外の文献でも交通事故、不慮の事故に関する値が別途集計されている場合があり、注意が必要であるが、環境や個人の生活習慣による疾病負荷の全体の概要を把握することが可能となる。

日本学術会議では、わが国における環境リスク評価・リスクマネジメントなどへの貢献を目的として、環境リスク分科会を設置している。筆者も関係したものとしては、2019年10月には「持続可能な開発目標（SDGs）の達成に向けた環境リスクを考える」[6]が刊行された。

また、国立保健医療科学院でも、これまで多くの環境因子に関して研究を行っている。関連の研究などについて機関誌で特集を行っており、当院ホームページで閲覧可能である。先ず、本稿の元となった、「さまざまな環境リスク」[7]で一連の環境リスクについて特集

図 2　健康問題を中心とした SDGs における健康と他の目標との関係 [1,2]

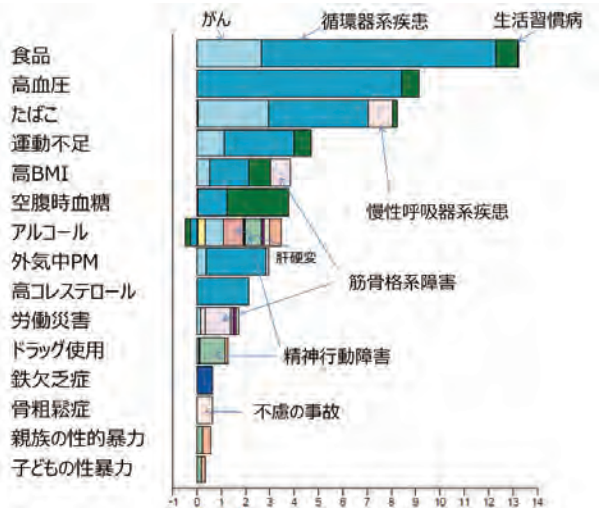



図 3　日本における上位 15 のリスクファクターと DALYs への影響 [3]

を行っており、レギュラトリーサイエンス、予防原則をはじめ、アスベスト、職場の化学物質中毒、次世代影響、人口減少と社会基盤のリスクなどについて論じている。

また、日本で顕著なリスクとして住環境がある[8]。心疾患や呼吸器疾患の冬期の月死亡率が夏期に比べて4万人以上増えること、室内における転倒・不慮の事故や風呂場における転倒・温度差による心疾患、脳血管疾患、溺死・溺水が外気の低温時に増加しており、建築の高断熱化が進んでいる北海道ではこの影響度が低いことから、建築の断熱性の低い本州以南の冬期の住居内の温度差が循環器系の疾患や風呂内での溺水を惹起している可能性が高いことが指摘されている。この他にも、シックビルディング症候群、高齢者施設、室内空気汚染物質なども重要である。感染症についても、建築物の管理や社会的な介入が重要であり、換気設計や接触者の隔離やマスクの着用、手洗い、渡航制限などの公衆衛生的な介入効果がある。公衆浴場や循環式浴槽に起因するレジオネラ属菌の増殖と肺炎は死亡にいたる肺炎を引き起こすが、依然として増加傾向にあり、高齢者が増えている現状も考えると一層の注意が必要である。

また、アスベストに関しては2005年、石綿管を作っていた工場関係者や近隣の居住者300名以上に中皮腫などアスベスト特有の疾患があったとされる事件があった。一般環境や建築物解体時、工場近傍等への飛散がまだ正しく見積もられているとはいえないが、今後日本全体で年あたり6000人が亡くなるとの指摘もあり、非常に影響が大きい可能性が指摘される[5-7, 9]。また、2012～3年には、大阪府の印刷事業場での1,2-ジクロロプロパンの使用により胆管がんを発症したことも大きな問題になった[5-7, 9]。このように労働現場や周辺で起こったことにより解明される環境リスクも存在する。

たばこに関する課題と対策については、たばこ規制枠組み条約に基づいたたばこ対策の推進に関する特集[10]で、電磁環境と公衆衛生については別の特集[11]で、論じられている。他にも、環境リスクとして、紫外線、放射線、鉛、農薬、消毒剤、騒音、ヒ素、微量化学物質、窒素酸化物、微小粒子状物質、一酸化炭素、光化学オキシダント、有機溶剤、ペットに由来する人獣交通感染症、カビなどの環境を通した健康影響が指摘されている[4]。花粉症の健康影響も大きく、最近の東京都の調査では、若年層の疾患率が高く、15～29歳のスギ花粉症推定有病率が56%に及んでいることが指摘されている[12]。地域的には住民の若年層の半分以上がスギ花粉症にかかっていることとなり、日常生活への影響は非常に大きい。

広義で環境と健康に関わる内容として、睡眠に関することも重要である。近年研究が進み、慢性不眠が人口の約20%に上ることや睡眠障害が健康に悪影響を与えることが明らかとなり、個人の生活習慣や疾病、加齢等に加えて、室内の環境や都市の環境などによる影響が示唆されている[13]。地震や水害、酷暑など災害が多い日本では、災害関連のけが、健康障害や避難生活によるリスク、緊急時の水の確保も重要である[14]。

筆者は、このような環境リスクに関する概観を得るために、課題となった主な環境リスクやたばこ、食品衛生とヒトに関する健康影響の間接的な要因と直接的な要因の概念的な関係を示した概念図（環境マンダラ）を作成した（図4）。特に影響が強く確認され、重要な関係については太い矢印で示すように試みている。一見直接的な要因について注目されるが、間接的な要因に環境リスクが含まれている場合も多く、対策の立案には複層的な検討が必要であることを感じていただければと考える。

## おわりに

日本では、一時期より環境リスクに関する報道が減少しているが、今年に入ってからでも、たばこ規制、有機フッ素化合物による健康影響、放射性物質による汚染、台風等の災害時の避難生活の健康影響、有害生物の侵入など、多種多様な環境リスクが話題となっている。今後、高齢化、少子化の影響により労働力、財政状況が大きく変化する中、社会基盤施設の老朽化なども進むと考えられ[7]、気候変動や大規模災害の影響に備え、持続可能で健康によい環境を維持することがますます重要となると考える。人々の健康を基盤からしっかり支えるために、環境リスクによる評価や政策等のアプローチが一層検討されることを願ってやまない。

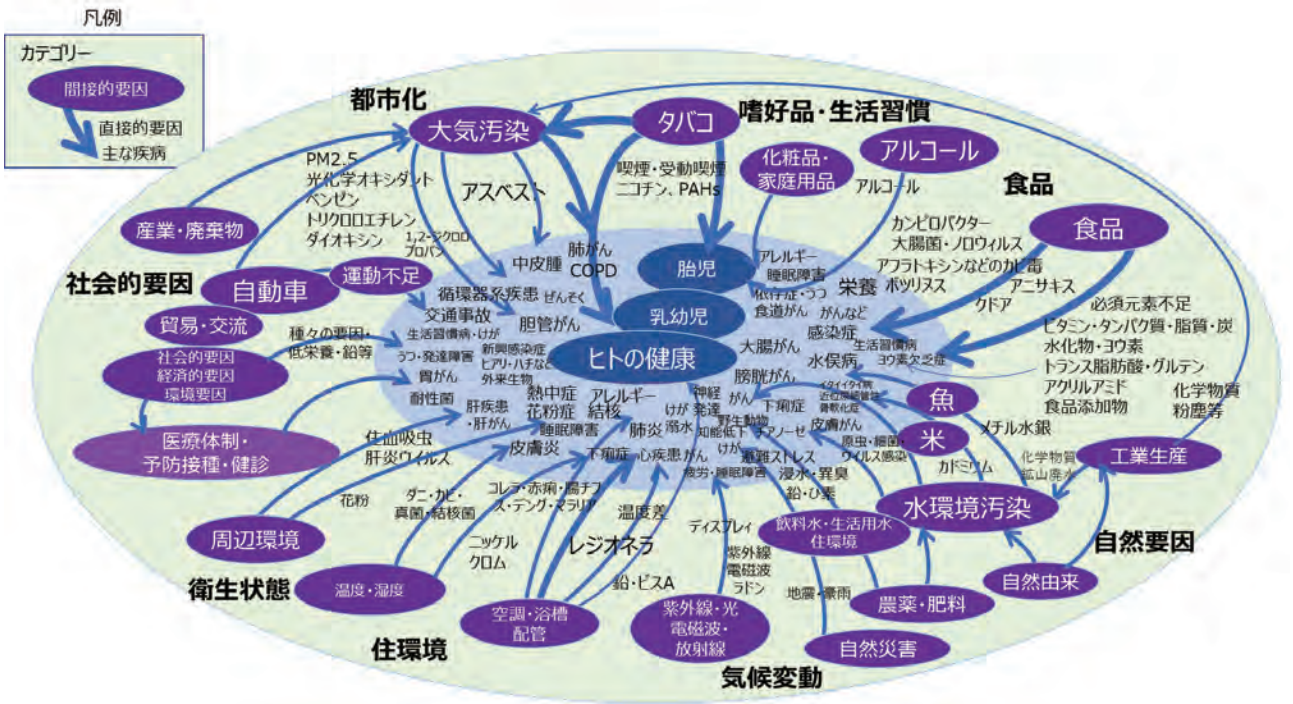



図4　主な環境リスクと人の健康影響の関係－間接的要因と直接的要因－（環境マンダラ[7]に浅見加筆）

## 引用文献


1) World Health Organization. "Preventing Disease through Healthy Environments, A global assessment of the burden of disease from environmental risks". Geneva. 2016.
2) 浅見真理監訳. 『健康的な環境による疾病予防ー環境リスクによる疾病負荷の国際評価』国立保健医療科学院. 2019. [1]の日本語訳. https://www.niph.go.jp/publications/healthenvironment2019.pdf（2019年10月確認）
3) Institute for Health Metrics and Evaluation. Global burden of diseases, injuries and risk factors study 2010. http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/country_profiles/GBD/ihme_gbd_country_report_japan.pdf. （2019年10月確認）
4) 日本医師会. 環境に関する日本医師会宣言. 2009. 日本医師会ホームページ. http://www.med.or.jp/people/info/people_info/000244.html（2019年10月確認）
5) 車谷典男監修，村田勝敬，川本俊弘，五十嵐隆，島正之編集. 環境による健康リスク （日本医師会生涯教育シリーズ）. 診断と治療社. 2017.11. 東京.
6) 特集：持続可能な開発目標（SDGs）の達成に向けた環境リスクを考える. 学術の動向 2019:24(10).
7) 特集：これまでの環境リスクとこれからの環境リスク. 保健医療科学. 2018;67(4):239-312.
8) 羽山広文，斉藤雅也，三上遥. 健康と安全を支える住環境. 特集：建築衛生. 保健医療科学. 2014;63(4):383-393.
9) 岸-金堂玲子，森岡孝二編著. 『健康・安全で働き甲斐のある職場 をつくる一日本学術会議の提言を実効あるものに一』、ミネルヴァ書房. 京都. 2016.
10) 特集：たばこ規制枠組み条約に基づいたたばこ対策の推進. 保健医療科学. 2015;64(5) :405-510.
11) 特集：電磁環境と公衆衛生. 保健医療科学. 2015;64(6):531-591.
12) 東京都健康福祉局. 花粉症患者実態調査報告書（平成28年度）平成 29 年12月. http://www.tokyo-eiken.go.jp/files/kj_kankyo/kafun/jittai/houkokusho.pdf（2019年10月時点確認）
13) 特集：睡眠と健康. 保健医療科学. 2012;61(1):1-40.
14) 特集：平常時・災害時の衛生対策. 保健医療科学. 2010:59(2);93-151.
15) 特集：緊急時の安全な水の確保. 保健医療科学. 2015;64(2):69-103.

浅見 真理
*Mari Asami*


### *Profile*

| | |
|---|---|
| 平成 5 年 3 月 | 東京大学大学院工学系研究科都市工学専攻修士課程修了 |
| 平成 5 年 4 月 | 国立公衆衛生院水道工学部水質管理室研究員 |
| 平成 14 年 4 月 ～平成 16 年 3 月 | 厚生労働省大臣官房厚生科学課課長補佐、健康局水道課課長補佐 |
| 平成 16 年 4 月 | 国立保健医療科学院水道工学部生活衛生適正技術開発主任研究官 |
| 平成 18 年 4 月 ～平成 19 年 3 月 | 厚生労働科学研究費補助金「地域健康危機管理研究事業」研究事業推進官 |
| 平成 18 年 4 月 | 国立保健医療科学院水道工学部水質管理室長 |
| 平成 27 年 4 月 ～現在に至る | 国立保健医療科学院生活環境研究部水管理研究領域上席主任研究官 |

薬事・食品衛生審議会臨時委員、中央環境審議会臨時委員、食品安全委員会専門委員、東京大学大学院工学系研究科附属水環境工学研究センター特定客員大講座教授、日本学術会議会員。博士（工学）。防災士。

# OpenBUGSを用いるNetwork Meta-analysis

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
大船中央病院 消化器・IBDセンター 非常勤医師

ネットワークメタアナリシスについては本シリーズ第33回ネットワークメタアナリシスでその原理、アウトカムが二値変数の場合のOpenBUGS（Bayesian inference Using Gibbs Sampling）[1]コードおよび解析手順、頻度論派の原理に基づくRのパッケージnetmetaについて紹介した。今回は、Dias Sらの近書Network Meta-analysis for Decision-Making[2]で紹介されている、コアモデル、アウトカムが連続変数の場合のモデル、アウトカムが二値変数の場合のモデルについてBUGSコードを紹介したい。二値変数の場合のコードはコアモデルに追加する部分だけを記述する。

ネットワークメタアナリシスは間接比較も含め、3つ以上の介入の効果の比較が可能であり、近年発表される論文数も増加しているが、通常のメタアナリシスと比較すると、まだ非常に少数である（図1）。バイアスリスクがありうる複数の臨床研究から間接比較も含めて効果推定値の統合値を得ることに懸念を感じる者が多いことや、解析が複雑で、BUGSを用いるベイジアンの手法が主流で、得られた解析結果のデータからグラフ化する手間がかかることなどが普及の進んでいない原因であろう。さらに結果を利用する場合も、直接比較の結果と間接比較の結果を比べて不一致がないかを検討し、エビデンスの確実性を評価すること必要とされている[3]。不一致がある場合、Incoherenceインコヒレンスと呼ばれる。具体的には、直接比較と間接比較の結果の統合値と95%信頼区間を一覧表にまとめ、ひとつひとつ検討することが提案されているが、比較するペアの数が多いと作業は大変である。

ネットワークメタアナリシスは、たとえば、図2の例1の場合のように、治療法がA, B, Cと3種類あり、AとBを直接比較したランダム化比較試験randomized controlled trial, RCTとAとCを直接比較したRCTがあって、BとCの間接比較も行って、いずれの治療効果が最も高いかを知りたいような場合に用いることができる。この例の場合、効果推定値のパラメータdについてAとBの差$d^{AB}$、AとCの差$d^{AC}$、BとCの差$d^{BC}$の関係は、$d^{AB} + d^{BC} = d^{AC}$が成立し、移項すると$d^{BC} = d^{AC} - d^{AB}$となり、治療BとCを間接比較した場合の効果推定値が得られる。分散Vについては、$V^{BC} = V^{AB} + V^{AC}$が成立する。

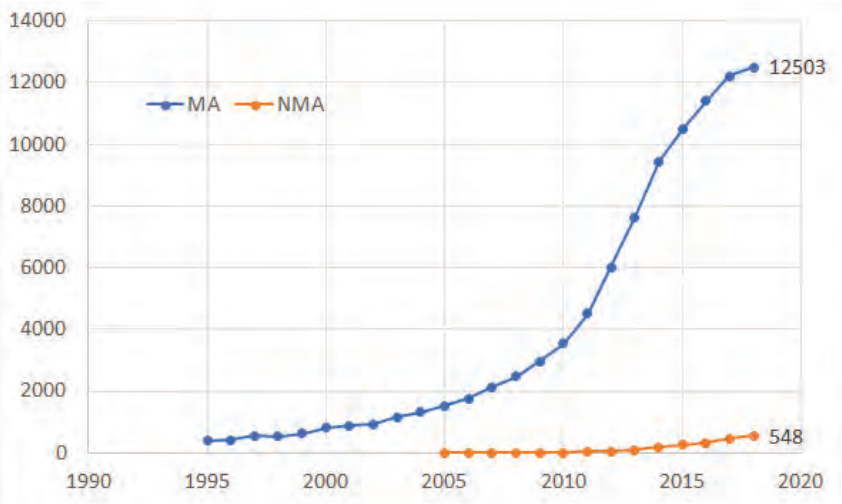



図1　メタアナリシスおよびネットワークメタアナリシスの論文数
PubMedで人を対象にした、英語または日本語の論文でタイトル/アブストラクトにmeta-analysisあるいはnetwork meta-analysisが含まれている論文数。2018年までの年間の論文数。

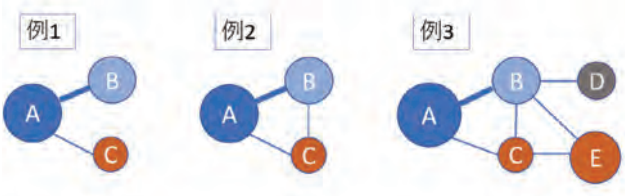



図2　ネットワークグラフ
例1では治療Bと治療Cの間接比較、例2では治療Bと治療Cの直接比較と間接比較も可能になる。例3はさらに複雑なモデルである。

例2の場合には、治療BとCは直接比較と間接比較の両方が可能となる。この場合は、直接比較の$d_d^{BC}$と間接比較の$d_i^{BC}$をそれぞれの分散の逆数で重みづけした平均値を算出する。直接比較の分散$V_d^{BC}$、間接比較の分散$V_i^{BC}$となり、前者はBとCの直接比較の研究データから、後者は上記の様にAとB、AとCの直接比較の研究データから算出された分散から算出される。

ネットワークメタアナリシスは、比較される介入の数が多くなるに従い、比較されるペアの数が増加し、解析も複雑になるが、BUGSコード上では同じコードを用いることが可能であり、コードの複雑さが増すわけではない。S個の介入を比較する場合、最大S(S − 1)/2の比較が必要となる。

なお、ネットワークメタアナリシスに関する執筆ガイダンスとして、PRISMAの拡張版が発表されており[4]、論文執筆の際には、順守することが望ましい。

## ネットワークメタアナリシスのためのソフトウェア

Rのパッケージとして van Valkenhoef G, Kuiper Jの開発した gemtc[5]、Arm-based network meta-analysisを実行するLin L等の開発したpcnetmeta[6, 7]がある。これらは、いずれもベイジアンアプローチを用いており、Rからrjagsを介してJAGS（Just Another Gibbs Sampler）を動かして、マルコフ連鎖モンテカルロシミュレーションMarkov Chain Monte Carlo（MCMC）simulationを実行するようになっている。そのため、頻度論派の手法で解析を行う同じくRのパッケージであるnetmetaよりもプログラムの実行に時間がかかる。JAGS[8]とrjags[9]はPlummer Mらにより開発されBUGSの文法で記述されたコードをそのまま動かせるように作られており、実行速度がより速く、Rとの連携が図られている。

OpenBUGSはWinBUGSの後継プログラムとして位置付けられ、Thomas Aらがメンテナンスにあたっている。RとOpenBGUSをつなげるRのパッケージとしてはThomas Aらが開発したBRugs[10]などがある。

ネットワークメタアナリシスのためのBUGSのコードは多くの論文で付録として、また上記のDias Sらの著書でもさまざまな例についてコードが、ダウンロード可能なファイルとして発表されている。

## OpenBUGSの簡単なコードの例

OpenBUGSを用いるベイズ推定がどのようなものかを理解するために、きわめて単純な例を紹介する。コードは以下のもので、同じ数の*の間がそれぞれ繰り返し実行されるコードである。データはRを用いて、母集団の平均値120、標準偏差10の正規分布からランダムサンプリングした10個の値である[Rでy=rnorm(10,120,10)を実行すると得られ、print(y)で結果を表示できる]。このデータから母集団のパラメータである平均値と標準偏差を推定する。

#***から#***の間のコードを後述するupdatesで設定した回数繰り返し実行することになる。1万回のバーンインの後2万回実行してサンプリングしたmuとsd、これら10個のサンプルの母集団のパラメータすなわち平均値と標準偏差の推定値と分布を図3に示す。Node statisticsのmedianの値は123と9.227で母集団のパラメータの推定が適切に行われていると考えられる。~dnorm()は指定の正規分布からのランダムサンプルの値が左辺に相当するという意味で、~dunif( )は指定の範囲の平坦な分布からのランダムサンプルを左辺に代入するという意味である。前者の場合、左辺のy[i]は、

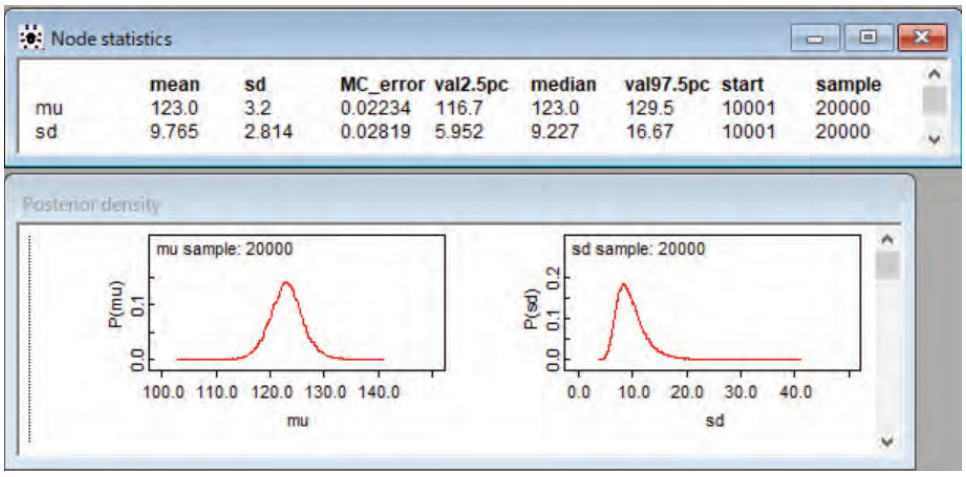



図3　正規分布からの10個のランダムサンプルから、母集団のパラメータ：平均値と標準偏差のベイジアン推定を行った結果。

データの値を含んでいるので、その値を変更するわけではない。<-は右辺の計算結果を左辺の変数に代入するという意味である。{ }カッコの位置に注目して、このコードがどのように実行されるか考えてみていただきたい。for(i in 1:sn){ }は {} 内のコードを、iを1から1つずつ増加させながら、sn回実行する、forループと呼ばれる。snはサンプル数の10である。

```
model{   #***
for(i in 1:sn){   #**
y[i]~dnorm(mu,prec)
}      #**
mu~dunif(80,240)
sd~dunif(1,100)
prec<-1/pow(sd,2)
}      #***
#DATA
list(y=c(120,128,126,124,117,123,136,121,130,
105),sn=10)
#INITS
list(mu=120,sd=10)
```

実際のOpenBUGSのコードの動かし方は後述する。

## Dias Sらのコアモデル

OpenBUGSでネットワークメタアナリシスを実行する場合、アウトカムが二値変数であれば、比較される各群の症例数とイベントの起きた例数（イベント数）とそれぞれの介入が何であるかのデータを研究ごとに抽出する必要がある。介入は番号が付けられ、1を対照あるいは参照介入アームとする。アウトカムが連続変数であれば、各群の平均値と標準偏差、症例数あるいは平均値と標準誤差とそれぞれの介入が何であるかのデータが必要になる。今回はコードそのものは示さないが、ハザード比、リスク比あるいはオッズ比などの2群を比較した効果推定値とその標準誤差を解析する場合もある。

どのような場合でも、同じ考え方とモデルが適用可能であり、Dias Sらはそれをコアモデルと呼んでいる。効果推定値qとすると、研究iで観察された介入1と2の差$q_{i,12}$は平均値$d_{12}$、分散$s_{12}^2$（標準偏差$s_{12}$）をパラメータとする正規分布からのランダムサンプルとみなすことができる。式で表すと、次のようになる：

$$q_{i,12} \sim \text{Normal}(d_{12}, s_{12}^2)$$

“正規分布とみなす”ことができる変数であれば、このモデルが適用可能である。たとえば、連続変数のアウトカムで、群の平均値の差は、もとの変数の分布が正規分布でなくても、ほぼ正規分布に従う。オッズ比、リスク比、ハザード比の（自然）対数も正規分布を適用できる。リスク差は対数変換しないでも正規分布を適用できる。

ネットワークメタアナリシスではアウトカムが二値変数の場合、対数オッズ比log odds ratioを用いて、解析することがよく行われている。直線性が保たれる可能性が高いことがその理由として挙げられている。リスク比の場合各群のイベント率（絶対リスク）は0〜1までの値に限定されるが、オッズ比の場合は各群のオッズが0〜∞までの値を取りうるという違いがある。

Dias SらのコアモデルのためのBUGSコードを以下に示す。このコードの中の#####module番号:**内容と書いてある行の次の行に、表1のそれぞれ対応するコードをコピーし貼り付けて、コードを作成する。今回作成するコードは、連続変数のアウトカムで独立した2群の平均値差を効果指標として用いる場合で、ランダム効果モデルである。二値変数アウトカムの場合は、表1の対応する部分を用いて、作成することもできるし、シリーズの第33回で紹介したコードを用いることもできる。二値変数の場合、効果指標としてオッズ比、リスク比、リスク差、Number Needed to Treat (NNT)治療必要人数も計算することができる。Parameter 1にはランダム効果を考慮して大きめの値を設定する。用いるデータの形式は後述する。

```
#FE or RE core model of network meta-analysis for
multi-arm trials.
#This code is modified from "Dias S, Ades AE,
Welton NJ, Jansen JP and Sutton AJ: Network Meta-
Analysis for Decision Making. 2018, John Wiley &
Sons Ltd."
#Corresponding codes in Table 1 are added after
the line of #####modules 1 - 8.
model{      #***プログラム開始：updatesの回数繰り返す。
for(i in 1:ns){      #**研究の数ns分繰り返す。
#####module 1:**Only for random-effects model.
mu[i]~dnorm(0,0.0001)      #すべての介入のベースラインに対するあいまい事前分布からランダムサンプリング。
for(k in 1:na[i]){      #*研究iの介入アーム数分繰り返す。
#####module 2:**Likelihood.      #尤度：事前確率分布のもとでデータを得る確率。
#####module 3:**Link function.      #連結関数：効果指標を直線モデルに対応させる関数。
#####module 4:**Residual deviance formula.
#残渣逸脱寄与
}      #*
resdev[i]<-sum(dev[i,1:na[i]])      #その研究に対する残渣逸脱寄与の介入アーム数分の総計
#####module 5:**Only for random-effects model.
#ランダム効果モデルの場合の研究間のばらつきtauの計算と研究内の相関に対する調整
}      #**
totresdev<-sum(resdev[])      #Total Residual Deviance
d[1]<-0      #参照介入の効果を0に設定
for(k in 2:nt){      #**介入2から介入アーム数まで繰
```

り返す。
d[k]~dnorm(0,0.0001)　#介入の効果に対するあいまい事前分布からランダムサンプリング。
}
#**
sd~dunif(0,#####Parameter 1:**Appropriate upper bound)　#研究間の標準偏差に対するあいまい事前分布からランダムサンプリング。上限値を設定する。
tau<-pow(sd,-2)　#研究間のばらつきの精度Precision=分散の逆数を計算。
#すべての」ペア比較について効果推定値を計算しサンプリング
for (c in 1:(nt-1)) {　#**介入アーム数-1回繰り返す。
for (k in (c+1):nt) {　#*順次2,3,4..から介入アーム数まで繰り返す。
#####module 6:**Calculating effect measures.
}　#*
}　#**
#介入の効果のランキング。
for (k in 1:nt) {　#**介入アーム数分繰り返す。
#rk[k]<-nt+1-rank(d[],k)　#アウトカムが良い事象の場合。
rk[k]<-rank(d[],k)　#アウトカムが悪い事象の場合。
best[k] <- equals(rk[k],1)#介入kが最善である確率。
#介入kがh番目によい介入である確率の計算。
for (h in 1:nt){　#*介入アーム数分繰り返す。
prob[h,k] <- equals(rk[k],h)　#介入kがh番目によい介入である確率。
}　#*
}　#**
#ベースラインモデルの場合の参照介入k=1の平均値meanAとその精度precA=(1/分散)から各アームの効果推定値をサンプリング。
#meanA, precAは外部のデータからDATAとして与える。
A ~ dnorm(meanA,precA)
#####module 7:**Calculating effect estimates based on baseline model.　#ベースラインモデルによる各介入の効果
}　#***プログラム終了
#DATA
#nt=介入アーム数, ns=研究数; meanA=ベースラインリスクの平均値またはln(オッズ）、precA=meanAに対する精度
#INITS

表1　Modules for random effects or fixed effects model for binary or continuous outcomes

| | Binary outcomes | | Continuous outcomes | |
|---|---|---|---|---|
| Module # | RE model | FE model | RE model | FE model |
| 1 Only for RE model | w[i,1]<-0#参照介入に対する調整を0に設定 delta[i,1]<-0 #参照介入に対する効果を0に設定 | なし | Binary outcomesの場合と同じコードを用いる。 | なし |
| 2 Likelihood | r[i,k]~dbin(p[i,k],n[i,k]) #尤度：y=分子のイベント数、p=確率、n=分母の症例数 | 左の欄と同じ | var[i,k]<-pow(se[i,k],2) #分散の計算。 prec[i,k]<-1/var[i,k] #精度=分散の逆数を設定。 y[i,k]~dnorm(theta[i,k],prec[i,k]) #正規分布に基づく尤度 | 左の欄と同じ |
| 3 Link function | logit(p[i,k])<-mu[i]+delta[i,k] #連結関数 RE：効果指標を直線モデルに対応させる関数。オッズの対数 | logit(p[i,k])<-mu[i]+d[t[i,k]]-d[t[i,1]] #連結関数 FE：効果指標を直線モデルに対応させる関数。オッズの対数。 | theta[i,k]<-mu[i]+delta[i,k] #直線モデルによる $\theta$ の設定。 | theta[i,k] <- mu[i] + d[t[i,k]] - d[t[i,1]] #連結関数 FE：連続変数の場合。直線モデルによる $\theta$ の設定 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 4<br>residual deviance contribution | rhat[i,k]<-p[i,k]*n[i,k]<br>#expected value of the numerators<br>dev[i,k]<-<br>2*(r[i,k]*(log(r[i,k])-log(rhat[i,k]))+(n[i,k]-r[i,k])*(log(n[i,k]-r[i,k])-log(n[i,k]-rhat[i,k]))) | 左の欄と同じ | dev[i,k]<-(y[i,k]-theta[i,k])*(y[i,k]-theta[i,k])*prec[i,k] | 左の欄と同じ |
| 5 | for(k in 2:na[i]){ #介入アーム分の繰り返し<br>delta[i,k]~dnorm(md[i,k],taud[i,k]) #その研究に対するランダム効果の分布<br>md[i,k]<-d[t[i,k]]-d[t[i,1]]+sw[i,k] #マルチアームの調整後のランダム効果の分布の平均値。<br>taud[i,k]<-tau*2*(k-1)/k #精度<br>w[i,k]<-(delta[i,k]-d[t[i,k]]+d[t[i,1]])#アーム数に対する調整(相関に対する調整)<br>sw[i,k]<-sum(w[i,1:k-1])/(k-1) #アーム数に対する調整の累積<br>} | なし | Binary outcomes の場合と同じコードを用いる。 | なし |
| 6 | OR[c,k]<-exp(d[k]-d[c]) #統合値のオッズ比をサンプリング。<br>lor[c,k]<-(d[k]-d[c]) #統合値のオッズ比の自然対数(ロジット) をサンプリング。<br>RR[c,k]<-exp(d[k])*(1+exp(d[c]))/exp(d[c])/(1+exp(d[k])) #オッズ比からリスク比の計算。<br>RD[c,k] <-exp(d[k])/(1+exp(d[k]))-exp(d[c])/(1+exp(d[c])) #同リスク差のサンプリング。<br>NNT[c,k]<-1/abs(RD[c,k]) #同NNTのサンプリング。 | 左の欄と同じ | diff[c,k] <- d[k]-d[c] #Pairwise mean differences. | 左の欄と同じ。 |
| 7 | #Binary outcome の場合。<br>T[]はイベント率。<br>for (k in 1:nt) {<br>logit(T[k]) <-A + d[k]<br>}<br>for(k in 2:nt){ | 左の欄と同じ | #Continuous outcome の場合。<br>T[ ]は平均値。<br>for (k in 1:nt){<br>T[k]<-A +d[k]<br>} | 左の欄と同じ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | #bmNNT[k]<-1/(T[k]-T[1]) #アウトカムが良い事象の場合。<br>bmNNT[k]<-1/(T[1]-T[k]) #アウトカムが悪い事象の場合。<br>bmRD[k]<-T[k]-T[1]<br>bmRR[k]<-T[k]/T[1]<br>} | | | |

なお、equals(x,y)関数はx=yの場合1を返し、それ以外は0を返す。equals(rk[k],1) は介入kのランキングrk[k]が1なら1を返し、それ以外、すなわちランキングが1でない場合には、0を返すので、それをシミュレーションの回数分記録して、rk[k]の平均値を見ると、1位になった割合がわかり、介入kが最善である確率となる。

## ネットワークメタアナリシスのモデル

ネットワークメタアナリシスのモデルを図4と図5に示す。図4は連続変数のアウトカムの場合、図5は二値変数のアウトカムの場合である。

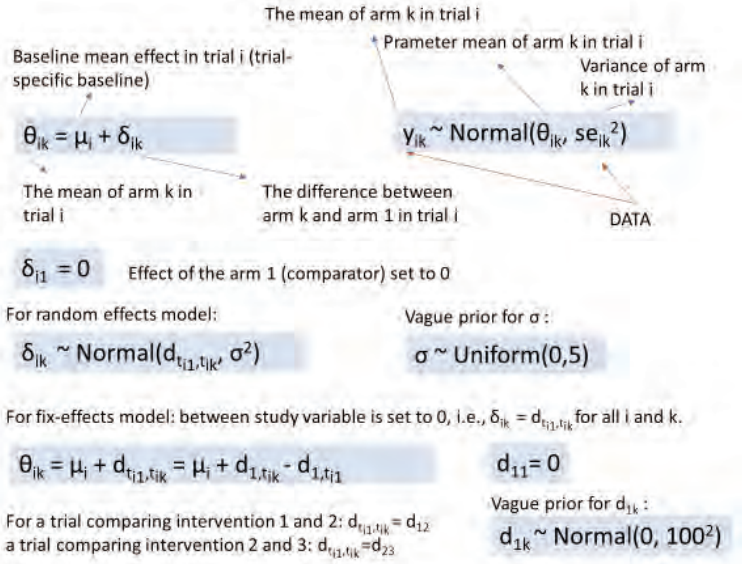



図4　連続変数のアウトカムの場合のモデル

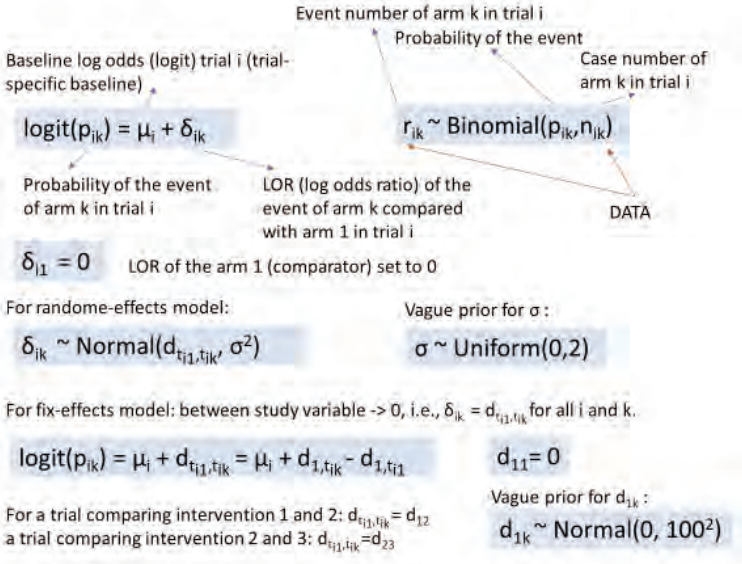



図5　二値変数のアウトカムの場合のモデル

いずれも、介入の種類が3つ以上の場合に対応している。両者は類似しており、連続変数のアウトカムの場合は連結関数が不要でダイレクトにベースラインの効果の大きさに介入の効果を加算するだけである。二値変数の場合は、連結関数としてロジットを用い、イベント率をオッズに変換し、ベースラインのイベント率のロジット（オッズの自然対数）に対照と比較した介入のオッズ比の自然対数LOR log odds ratioを加算するようになっている。連結関数として、他の変換法、例えばprobitが用いられる場合もある。

対照群と介入群のオッズ（絶対リスク）を$O_c$, $O_t$、オッズ比をORとすると以下の式が成立する。lnは自然対数である。

$OR = O_t/O_c$

$\ln(OR) = \ln(O_t) - \ln(O_c)$

$\ln(O_t) = \ln(O_c) + \ln(OR)$

なお、リスク比についても同様の関係が成り立つ。対照群と介入群のイベント率（絶対リスク）を$P_c$, $P_t$、リスク比をRRとすると

$RR = P_t / P_c$

$\ln(RR) = \ln(P_t) - \ln(P_c)$

$\ln(P_t) = \ln(P_c) + \ln(RR)$

リスク差$RD = P_t - P_c$なので、$P_t = P_c + RD$となり、対数変換して差を求めるかどうかの違いだけで、いずれの効果指標の場合も介入群と対照群の絶対リスクの差を表していることになる。絶対リスクとは各群の、すなわち単一アームのイベント率、オッズあるいは連続変数であれば平均値のことを意味する。

また、ひとつのランダム化比較試験で複数の介入が行われる場合、それぞれの介入の効果には相関が生じる可能性が高い。ランダム効果モデルの場合は、それを補正するために、図6に示すモデルによって、調整量が計算されている。

上記のコードにはこれらのモデルに基づく計算が再現されている。変数wおよびswが図6の$w_{ij}$、$sw_{ik}$に対応している。

Adjustment for random-effects model:

$$\delta_{i,1k} \mid \begin{bmatrix} \delta_{i,12} \\ . \\ . \\ \delta_{i,1(k-1)} \end{bmatrix} \sim \text{Normal}\left[ (d_{1,t_{ik}} - d_{1,t_{i1}}) + \frac{1}{k-1} \sum_{j=1}^{k-1} [\delta_{i,1j} - (d_{1,t_{ij}} - d_{1,t_{i1}}), \frac{k}{2(k-1)} \sigma^2 \right]$$

Adjustment for random-effects model:

$$\delta_{i,k} \mid \begin{bmatrix} \delta_{i,2} \\ . \\ . \\ \delta_{i,(k-1)} \end{bmatrix} \sim \text{Normal}\left[ (d_{t_k} - d_{t_1}) + \sum_{j=1}^{k-1} \frac{1}{k-1} [\delta_{i,j} - (d_{t_j} - d_{t_1})], \frac{k}{2(k-1)} \sigma^2 \right]$$

$w_{ij}$

$sw_{ik}$

図6　ランダム効果モデルの場合の試験内の相関に対する調整のモデル

## 連続変数アウトカムのランダム効果モデルのコード例

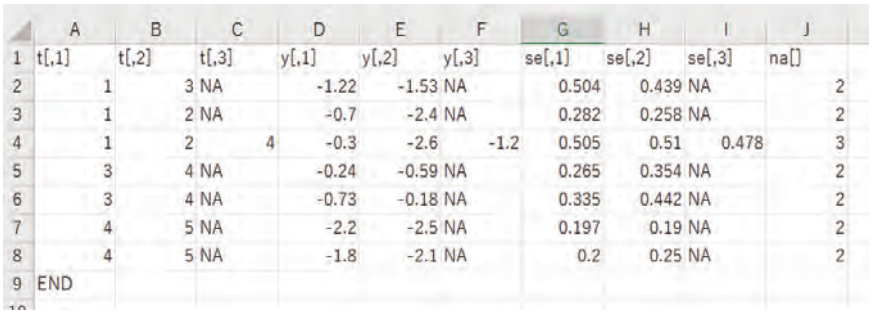
それでは、実際にデータや初期値も含めた、実際に動くBUGSコードを作成してみよう。連続変数のアウトカムで独立した2群の平均値差を統合する場合のランダム効果モデル用のコードを作成する。上記のコアモデルのコードをメモ帳あるいはNotepad++[11]などのテキストエディターで入力し、module 1から8に、表1から対応するコードを挿入し、さらにサンプルデータとして、Dias Sらの著書でも用いられている、Franchini Aらのパーキンソン病のデータ[12]を書き込み、初期値を書き込み、サンプリングすべき変数のリストを書き込んだのが以下のコードである。これを、OpenBUGSを起動して、FileメニューからNew...を選び、コードエディターのフィールドにコピーする。以降は通常のOpenBUGSの操作を行う。

このデータは、アーム1がプラセボ群で、それと比較されるアーム2，3，4、5が異なる薬物投与の群であり、アウトカムはオフタイムの減少（時間）で、各群の平均値と標準偏差が各研究の結果から抽出された元データである。値が小さい方が望ましいアウトカムである。あらかじめ標準偏差を各群の症例数の平方根で割り算して、標準誤差のデータを得て、それを解析用に変数seに設定してある。標準誤差を用いているため、各群の症例数のデータは含める必要がない。

もし、標準偏差の値をそのまま用いるのであれば、ssd[,1], ssd[,2],ssd,3]とn[,1], n[,2], n[,3]というラベルのカラムを作って、標準偏差と症例数のデータを入力し、該当するデータがない場合は、NAを入力しておく。そして、コードの中で、var[i,k]<-pow(se[i,k],2) #分散の計算の行をvar[i,k]<-pow(ssd[i,k],2)/n[i,k]に置換することで、同じ結果が得られるはずである。

解析用のデータの部分は、Excelで図7の様に作成し、必要な範囲（セルA1～J9）を選択してコピー操作を行い、OpenBUGSのEditor画面に戻り、挿入したい部分にカーソルを置いて、Editメニューから Paste Specialを選び、貼り付ける形式でPlain Textを選択してOKボタンをクリックする。このようにすることで、Excelから直接コピー＆ペーストでデータを取り込める。各セルの値はタブ区切りで、行の最後が改行になっている。1行目がラベルになっており、BUGSコード中の変数名と一致している必要がある。また、1行がひとつの研究に相当し、この例では最大介入アーム数は3である。多くの研究は2つのアームの比較のみのため、該当する介入がない部分はNAと入力してある。また、t[,1]が介入1とは限らないが、t[,1]からt[,3]へと番号が増加する方向で入力されている。na[]は number of armsすなわち、各研究の介入アーム数である。

#DATAの部分ではさらに、ns=研究数、nt=介入の数を設定して、下記のごとく、list形式で記述する。meanAとprecAは後述するベースラインモデルで用い



| | A | B | C | D | E | F | G | H | I | J |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | t[,1] | t[,2] | t[,3] | y[,1] | y[,2] | y[,3] | se[,1] | se[,2] | se[,3] | na[] |
| 2 | 1 | 3 | NA | -1.22 | -1.53 | NA | 0.504 | 0.439 | NA | 2 |
| 3 | 1 | 2 | NA | -0.7 | -2.4 | NA | 0.282 | 0.258 | NA | 2 |
| 4 | 1 | 2 | 4 | -0.3 | -2.6 | -1.2 | 0.505 | 0.51 | 0.478 | 3 |
| 5 | 3 | 4 | NA | -0.24 | -0.59 | NA | 0.265 | 0.354 | NA | 2 |
| 6 | 3 | 4 | NA | -0.73 | -0.18 | NA | 0.335 | 0.442 | NA | 2 |
| 7 | 4 | 5 | NA | -2.2 | -2.5 | NA | 0.197 | 0.19 | NA | 2 |
| 8 | 4 | 5 | NA | -1.8 | -2.1 | NA | 0.2 | 0.25 | NA | 2 |
| 9 | END | | | | | | | | | |

図7　Excelで作成した解析用のデータ。7つの研究のデータで、値が小さい方が望ましい結果となるアウトカムである。

る値である。

#INITSの部分はMCMCの初期値として、それぞれの変数の取りうる値を3つのchain分用意する。初期値を設定する変数はd[k] ~ dnorm(0,0.0001)やsd~dunif(0,5)の様に、定数を引数に設定した分布の関数からランダムサンプリングを行う変数である。delta[i,k] ~ dnorm(md[i,k],taud[i,k])の様に、値が変動する変数を引数に設定した分布の関数からランダムサンプリングする変数は初期値の設定は不要である。この例では、変数d, sd, muの3つの変数について必要な数だけありうる値を3種類設定してある。必要な数は、sdとmuは、7つの研究分、7つ、dは5つの介入分、5つである。d[1]は対照のアーム1とアーム1の差で0に設定しているので、1番目の値はNAに設定している。

```
# Normal likelihood, identity link
# Random effects model for independent multi-arms.
#This code is modified from "Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP and Sutton AJ: Network Meta-Analysis for Decision Making. 2018, John Wiley & Sons Ltd." (CH4_RE_Normal_id.odc)
model{      #***プログラム開始
for(i in 1:ns){     #**研究数(ns)分の繰り返し。
w[i,1]<-0      #対照アームに対する調整を0に設定。
delta[i,1]<-0      #対照アームに対する効果の大きさを0に設定。
mu[i]~dnorm(0,0.0001)      #すべての研究のベースラインに平均値0のあいまい正規分布からのサンプリング値を設定。
for(k in 1:na[i]){      #*介入アーム数分の繰り返し。
var[i,k]<-pow(se[i,k],2)      #分散の計算。
prec[i,k]<-1/var[i,k]      #精度=分散の逆数を設定。
y[i,k]~dnorm(theta[i,k],prec[i,k])      #正規分布に基づく尤度
theta[i,k]<-mu[i]+delta[i,k]      #直線モデルによるqの設定。
#Deviance contribution（逸脱寄与）
dev[i,k]<-(y[i,k]-theta[i,k])*(y[i,k]-theta[i,k])*prec[i,k]
}      #*
resdev[i] <- sum(dev[i,1:na[i]])      #summed residual deviance contribution for this trial（この研究の逸脱残差寄与の総計）
for(k in 2:na[i]){      #*介入アーム数分の繰り返し。
delta[i,k] ~ dnorm(md[i,k],taud[i,k])      #この研究のランダム効果の分布。
md[i,k]<- d[t[i,k]]-d[t[i,1]]+sw[i,k]      #マルチアームの調整後のランダム効果の分布の平均値。
taud[i,k]<-tau*2*(k-1)/k      #マルチアームの調整後のランダム効果の分布の精度（分散の逆数）。
w[i,k] <- (delta[i,k] - d[t[i,k]] + d[t[i,1]])      #マルチアームRCTの調整量。
sw[i,k] <- sum(w[i,1:k-1])/(k-1)      #マルチアームRCTの調整量の累計。
}      #*
}      #**
totresdev <- sum(resdev[])      #Total Residual Deviance（逸脱残差総計）
d[1]<-0      #対照アームの効果の大きさを0に設定。
for(k in 2:nt){      #*
d[k] ~ dnorm(0,0.0001)      #治療効果のあいまい事前分布からサンプリング。
}      #*
sd~dunif(0,5)      #治療間のあいまい分布から標準偏差をサンプリング。
tau<-pow(sd,-2)      #治療間の分布の精度= (1/分散)
for(c in 1:(nt-1)){      #**すべてのペア組み合わせの平均値差
for (k in (c+1):nt) {      #*
diff[c,k] <- d[k]-d[c]
}      #*
}      #**
for(k in 1:nt){      #**相対スケールによるランキング
#rk[k]<-nt+1-rank(d[],k)      #値が大きいと好ましい場合。
rk[k] <- rank(d[],k)      #値が大きいと好ましくない場合。
best[k]<-equals(rk[k],1)      #介入kが最善の確率を計算。
for(h in 1:nt){      #*
prob[h,k]<-equals(rk[k],h)      #介入kがh番目に良い確率を計算。
}      #*
}      #**
#参照介入の効果の平均値meanAと精度=1/分散を与え、介入kの効果推定値を計算。
```

```
A~dnorm(meanA,precA)
for(k in 1:nt){      #*
T[k]<-A + d[k]
}      #*
}      #***プログラムの終了
#DATA
# ns=研究数; nt=介入の数
# T, best, d, dev, diff, sd, prob, rk, theta, totresdev
list(ns=7, nt=5, meanA=-0.73, precA=21)
t[,1]    t[,2]    t[,3]    y[,1]    y[,2]    y[,3]
se[,1]   se[,2]   se[,3]   na[]
1        3        NA       -1.22    -1.53    NA
0.504    0.439    NA       2
1        2        NA       -0.7     -2.4     NA
0.282    0.258    NA       2
1        2        4        -0.3     -2.6     -1.2
0.505    0.510    0.478    3
3        4        NA       -0.24    -0.59    NA
0.265    0.354    NA       2
3        4        NA       -0.73    -0.18    NA
0.335    0.442    NA       2
4        5        NA       -2.2     -2.5     NA
0.197    0.190    NA       2
4        5        NA       -1.8     -2.1     NA
0.200    0.250    NA       2
END
#INITS
#chain 1
list(d=c( NA, 0,0,0,0), sd=1, mu=c(0, 0, 0, 0, 0, 0, 0))
#chain 2
list(d=c( NA, -1,-3,-1,1), sd=4, mu=c(-3, -3, -3, -3, -3, -3, -3))
#chain 3
list(d=c( NA, 2,2,2,2), sd=2, mu=c(-3, 5, -1, -3, 7, -3, -4))
```

#はそれ以降改行までをコメントとして扱うという意味である。一行が長い場合、途中で改行されているように見えるが、もし、このコードを自分でタイプして入力する場合は、コメントの途中で改行しないようにしていただきたい。

コード中の{ }のカッコは必ず対になっている。対の位置をわかりやすくするため、*を付けてあり、一番外側から、***、**、*と同じ数の*で挟むようにしてある。また、for (i in 1:ns){ }はforループと呼ばれ、すでに述べたように、{ }の中のコードをi=1から1ずつ増加させながらns回実行するという意味である。forループが入れ子になっている部分もあるが、その場合、内側のforループが終了したら、その次の行が実行される。

y[i,k]は変数yが2次元のマトリックスでi行目のk列目の値という意味になる。yは#DATAの部分で定義されており、y[,1] y[,2] y[,3]の各列にns行、つまり7行分のデータが設定されている。たとえば、y[3,1]は-0.3となる。ラベル名が変数名として参照され分けであるが、データの設定の際は、区切りのコンマは記述するが、行の番号は空欄である。na[ ]はアーム数のデータであるが、1次元のベクトルなので、たとえば、na[3]は3番目の値という意味で、この例では3という値になる。

## OpenBUGSの実行

OpenBUGSでのコードの実行は他の場合と同様である。まず、Modelメニューから Specifications...を選び、Specification toolを表示させる（図7）。コードの modelと書いてある部分を選択して反転させ、Specification toolのcheck modelボタンをクリックする。問題なければ、一番下のバーに model is syntactically correctと表示される。

次に、#DATAのlistと書いてある部分を選択して反転させ、Specification toolのload dataボタンをクリックする。さらに、表データの部分のt[,1]から始まる行からENDまでを選択して反転させload dataボタンをクリックする。データが読み込まれると、一番下のバーにdata loadedと表示される。load dataの作業は何回も実行することができる。

次に、Specification toolのnum of chainsを3に設定する。そして、compileボタンをクリックする。一番下のバーにmodel compiledと表示される。

次に、#INITSの#chain 1のlistと書いてある部分を選択して反転させ、Specification toolのload initsボタンをクリックする。一番下のバーにinitial values loaded but chain contains uninitialized variablesと表示されるが、続けて、#chain 2と#chain 3について同じ操作を行う。そのたびに、Specification toolのfor chainの値が1つずつ増加する。この操作が終わったら、gen initsボタンをクリックする。すると、一番下のバーにinitial values generated, model initializedと表示されMCMCの実行が可能な状態になる。

次に、Model menuからUpdate...を選び、Update Toolを表示させる。updatesの値を50000に設定して、updateボタンをクリックして、Burn-inを実行する。iteratorのカウントが増加し、50000でストップする。自分のノートPCでは約30秒で終了した。

次に、MCMCシミュレーションで記録する変数nodeを設定する。InferenceメニューからSamples...を選び、Sample Monitor Tool画面のnodeにT, best, d, dev, diff, sd, prob, rk, theta, totresdevを順次入力して、setボタンがアクティブになるので、それをクリックして設定を行う。

nodeの設定が終了したら、Update Tool画面で、updatesを100000に設定し、updateボタンをクリックする。やや時間がかかるが、自分のノートPCでは約1分で終了した。これでMCMCが終了しデータが各変数nodeに格納されたので、それらを読み出して、デー

タをえたり、グラフを作成したりする。なお、updatesの回数はDias Sらの著書に倣って設定した。

まず、Sample Monitor Toolでnodeに*を入力してstatsボタンをクリックして、記録された全変数の統計データを表示させる。chainを3つ設定したので、10万×3個のサンプリングデータが得られている。この、MCMCで得られた30万個のデータをテキストファイルとして保存し、Rなどでの解析を行うこともできる。その場合は、Sample Monitor Toolでcodaボタンをクリックして、データを表示させてそのウインドウを選択して、FileメニューからSave As...でText fileとして保存する。データ量が多いので、大きいファイルになる。

さて、実行後、Sample Monitor Toolでnodeに*を入力して、statsボタンをクリックして、サンプリングを記録したすべての変数のmean, sd, val2.5pc, median, val97.5pcその他のデータを表示させたのが図8である。右の方に、上記のツールの画面を並べて表示してある。nodeに個別の変数node名を入力して、statsボタンをクリックして数値データを表示させることもできる。

さらに、InferenceメニューからCompare...を選択するとComparison Toolが表示されるので、nodeにdと入力し、平均値差dをcaterpillar plotで表示させたグラフも表示している。このプロットを右クリックして、ポップアップメニューから、Properties選んで、Plot Propertiesのツールウインドウを表示させ、Specialタブをクリックして、Baselineをオフにすると、中央の赤い縦線が表示されなくなるので、図8ではその状態を示している。Caterpillar plotでは平均値と95%確信区間を表示している。平均値を表示するか中央値を表示するかはPlot Propertiesで変更することができる。

この結果では、95%確信区間はオーバーラップしており、有意差があるとは言えない。上記のように、Sample Monitor Toolでstatsボタンをクリックして、変数bestのmeanの結果を見ると、best[2]が0.9で最も値が大きく、すなわちアーム2の介入が最善である確率が最も高いことがわかる。次に最善である確率が高かったのは、best[5]が0.0745でアーム5であった。ランキングを示す、変数rkのmedianの値を見ると、rk[2]が1.0、rk[5]が2.0で、同じく1位はアーム2、2位はアーム5であった。変数dの値を見ても、対照であるアーム1との差が、アーム2が最小値で、次がアーム5であることがわかる。また、変数Tは後述するベースラインモデルによる各アームの絶対リスクとしての値であるが、アーム2が最小で、アーム5が2番目に小さい値であった。

また、Sample Monitor Toolでdensityボタンをクリックすると分布がグラフ表示される。nodeに*を入力

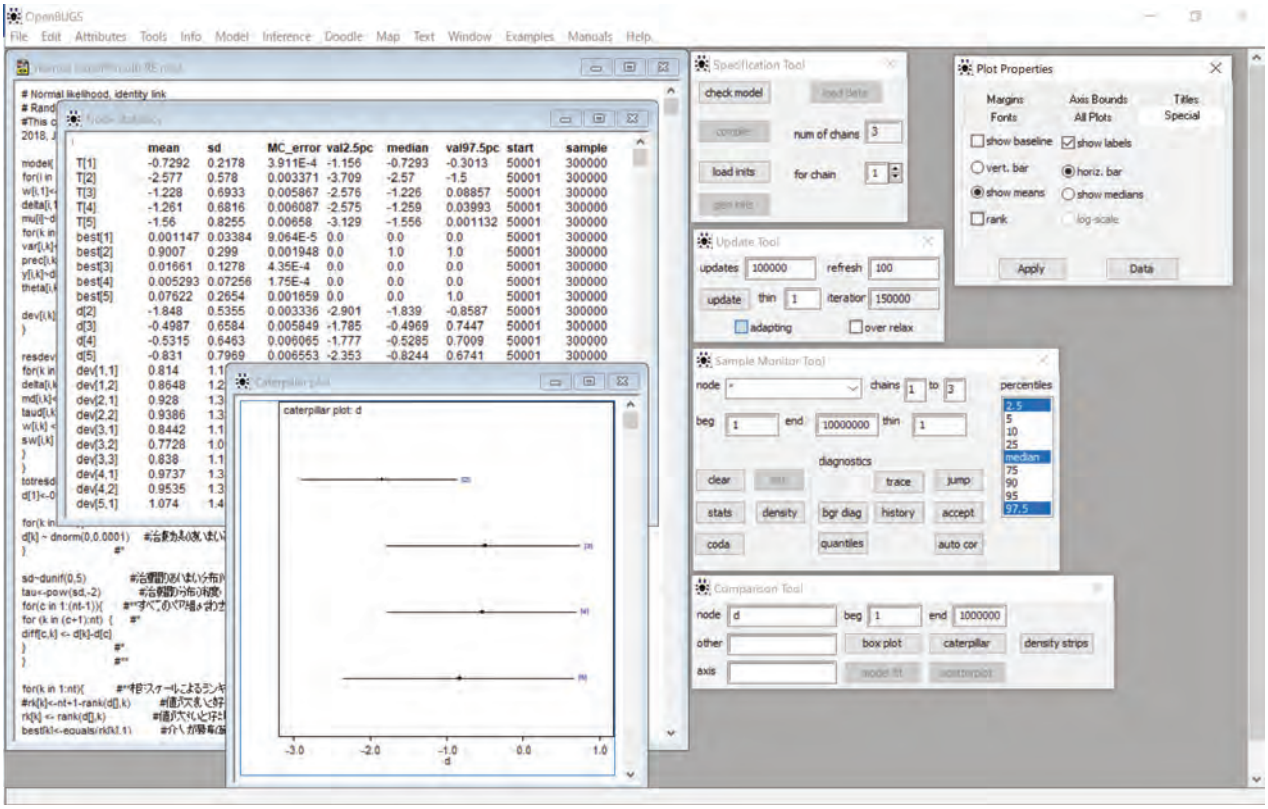



図8　ネットワークメタアナリシスの結果

して、すべての変数の分布をグラフ表示することもできるし、個別の変数名を入力して一つ一つ表示させることもできる。（図9）。

また、OpenBUGSではdensity strips、box plot、など異なる形式でグラフを作成することができる。変数diffをそれらでグラフ表示したものを図10、図11に示す。

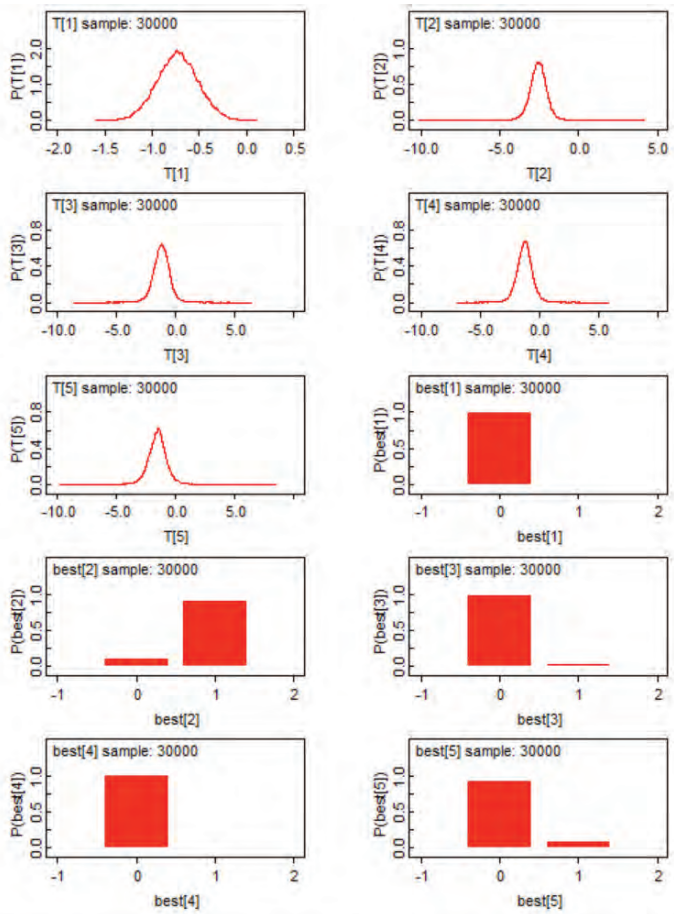



図9　density グラフ表示　変数の一部のみ表示

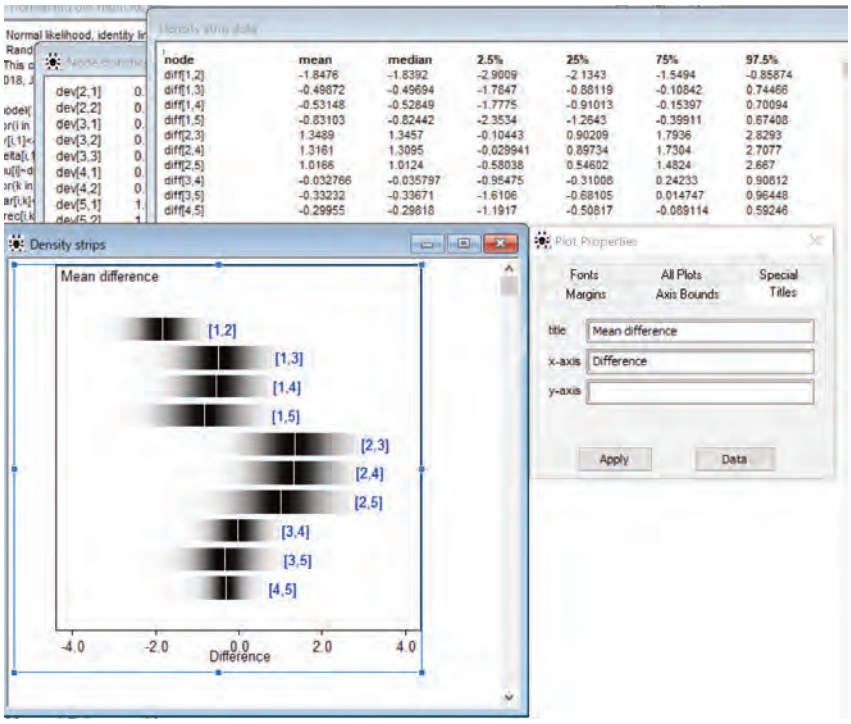



図10　Density strips 形式のグラフ

各ペアの平均値の差および分布が濃淡によって示されている。Plot Properties の Special で horiz. strip を選択して横向きに、Fonts でサイズを 10 にして大きめに変更してある。Title と x-axis のラベルの設定も行った。また、カラーの変更も可能である。また、Plot Properties で Data ボタンをクリックすると、グラフのもとになるデータが表示される。

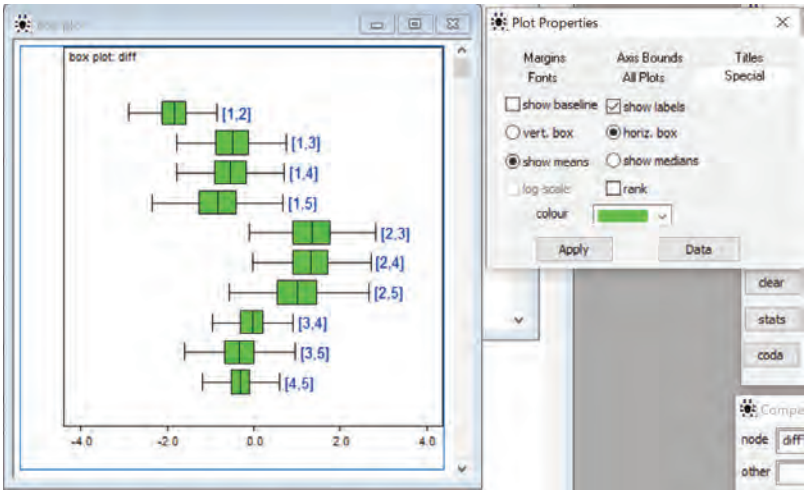



図 11　Box plot。Plot Properties で horiz. box を選択し横向きのグラフにし、Fonts でサイズを 10 に変更してある。

変数diffはすべてのペアの組み合わせの結果が得られるが、アーム 1 とその他のペアの差のデータは、d[2],...,d[5]の値と同じになっていることがわかる。

コードとデータ#DATA および初期値#INITS を含めOpenBUGS用のodc形式のファイルとして保存することができる。FileメニューからSave...またはSave As...で形式を指定して保存できる。

## ベースラインモデルBaseline modelを用いるコントラストベースモデルContrast-based modelとアームベースモデルArm-based model

このコードではBaseline modelベースラインモデルと呼ばれるモデルを適用する部分も含まれている。ランダム化比較試験などの対象者を全く同じ属性値の分布にそろえることは不可能であるため、対照群におけるベースラインリスク、すなわち対照群における絶対リスク（二値変数アウトカムの場合はイベント率あるいオッズ、連続変数の場合は平均値）は試験ごとにばらつく。たとえば、ある試験では進行例が多く、全体としてベースラインリスクも高くなり、ある試験では、軽症例が多く、全体としてベースラインリスクが低くなるというようなことは避けられない。ベースラインリスクが変動する際、リスク比やオッズ比のような効果指標の方が一定の値を保つ可能性が高いので、メタアナリシスの際には、これらの効果指標を統合し、ベースラインリスクは、ランダム化比較試験の対照群、コホート研究、疾患レジストリなどのデータに基づいて、推定値を得て、それを用いて絶対効果を算出すべきであるという考えがベースラインモデルである。ベースラインリスクの値は個別の患者さんでも異なるので、任意の値を設定することも可能であり、専門家の意見に基づいた値を設定することも可能である。

ベースラインモデルが正しいとすると、ベースラインリスクの低い者は益のアウトカムに対して得られる絶対効果、すなわちリスク差が小さくなり、もし害のアウトカムに対する効果がベースラインリスクによる影響を受けないと考えられる場合は、ベースラインリスクが低くなるにしたがって、ベースラインリスクのどこかの値で益のアウトカムに対する絶対効果が害のアウトカムに対する絶対効果を下回ることになる。ベースラインリスクをBR、リスク比をRR、リスク差をRDで表すと、RD=BR – (BR×RR)=BR×(1 – RR)となる。従来そのような理論を支持する者が多く、このDias Sらのコアモデルもそれを前提で作成されている。

meanA と precA がベースラインリスクを表す変数で、二値変数アウトカムの場合は、イベント率とその分散の逆数、連続変数アウトカムの場合は、平均値とその分散の逆数をデータとして設定する。

上記のコードでは、各介入アームの平均値をベースラインの値を基準にして計算し、変数T[ ]に格納している。

Dias Sらのコアモデルはコントラストベースモデル Contrast-based modelに分類され、二値変数アウトカムの場合は、特に対数オッズ比を中心にモデルが組み立てられ、各介入アームの絶対リスクはベースラインモデルを用いて算出している。

ベースラインモデルに対して、アームベースモデル Arm-based modelも提言されている[13-15]。Hong Pらは間接比較に対してデータ欠損に対する補完の手法を適用した、アームベースモデルを発表して、Dias Sらとの論争が報告[16]されている。Hong Pらは彼らのアームベースモデルとDias-Adesらのコントラストベースモデルの両方を同じデータに適用してほぼ同じ結果が得られることを示している。アームベースモデルでは、各介入アームのオッズやイベント率や平均値をパラメータとして用い、各介入アームの絶対リスクを算出する。それに基づいて、リスク比、オッズ比、リスク差、平均値差など相対効果指標を算出する。最近、コントラストベースモデルとアームベースモデルを比較したWhite IRらの論文[17]が発表されており、それによるといずれのモデルもそれぞれの利点があるが、いずれもバイアスの影響を受ける可能性があることが述べられている。

本連載第49、50回で紹介したSwing-weightingを用いるMulti-Criteria Decision Analysis（MCDA）などのMCDAでは各介入アームの絶対リスク、すなわち単群のイベント率や平均値の値が必要になる。その場合には、Arm-based network meta-analysisが有用になる可能性が高いと考えられる。

さて、今回は連続変数のアウトカムの場合で、ランダム効果モデルのコードを紹介したが、同様の方法で、連続変数のアウトカムの場合の固定効果モデル、二値変数のアウトカムの場合の、ランダム効果モデルと固定効果モデル用のコードも作成できる。二値変数の場合、ベースラインモデルによるRR,RD,NNTは表1に示すように、変数bmRR, bmRD, bmNNTに格納される。

なお、二値変数の場合のデータのラベルは、例えば、3つの介入アームであれば、na[] t[,1] t[,2] t[,3] r[,1] n[,1] r[,2] n[,2] r[,3] n[,3] #ID yearの形式で用意する。なお、#以降はコメント扱いになりコードとしては扱われないので解析には用いられない。

今回のコードはZIPファイルとしてhttp://zanet.biz/med/dl/imic/imic-51.zip からダウンロードできるようにした。コアモデルのコードのテキストファイルにはデータサンプルとして、Caldwell DMら[18]の二値変数アウトカムの例と、初期値のデータも含む。表1の部分だけをWordのファイルとして用意してあるので、必要なコードをコピーして使用することができる。

## 文献


1) http://openbugs.net/w/FrontPage
2) Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP and Sutton AJ: Network Meta-Analysis for Decision Making. 2018, John Wiley & Sons Ltd.
3) Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, Kessels AG, Guyatt GH, GRADE Working Group: A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. BMJ 2014;349:g5630. PMID: 25252733
4) Hutton B, Moher D, Cameron C: The PRISMA Extension Statement. Ann Intern Med 2015;163:566-7. PMID: 26436629
5) https://cran.r-project.org/web/packages/gemtc/index.html
6) Lin L, Zhang J, Hodges JS, Chu H: Performing Arm-Based Network Meta-Analysis in R with the pcnetmeta Package. Journal of Statistical Software 2017:80:1-25.
7) https://cran.r-project.org/web/packages/pcnetmeta/index.html
8) http://mcmc-jags.sourceforge.net/
9) https://cran.r-project.org/web/packages/rjags/index.html
10) https://cran.r-project.org/web/packages/BRugs/
11) https://notepad-plus-plus.org/
12) Franchini AJ, Dias S, Ades AE, Jansen JP, Welton NJ: Accounting for correlation in network meta-analysis with multi-arm trials. Res Synth Methods 2012;3:142-60. PMID: 26062087
13) Zhang J, Carlin BP, Neaton JD, Soon GG, Nie L, Kane R, Virnig BA, Chu H: Network meta-analysis of randomized clinical trials: reporting the proper summaries. Clin Trials 2014;11:246-62. PMID: 24096635
14) Hawkins N, Scott DA, Woods B: 'Arm-based' parameterization for network meta-analysis. Res Synth Methods 2016;7:306-13. PMID: 26610409
15) Hong H, Chu H, Zhang J, Carlin BP: A Bayesian missing data framework for generalized multiple outcome mixed treatment comparisons. Res Synth Methods 2016;7:6-22. PMID: 26536149
16) Hong H, Chu H, Zhang J, Carlin BP: Rejoinder to the discussion of "a Bayesian missing data framework for generalized multiple outcome mixed treatment comparisons," by S. Dias and A. E. Ades. Res Synth Methods 2016;7:29-33. PMID: 26461816
17) White IR, Turner RM, Karahalios A, Salanti G: A comparison of arm-based and contrast-based models for network meta-analysis.. Stat Med 2019; PMID: 31583750
18) Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP: Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005;331:897-900. PMID: 16223826

この人 この研究

Eisuke Itakura

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。


# 板倉 英祐 先生　いたくら　えいすけ先生

*Profile*

**現職**

千葉大学大学院理学研究院 細胞制御機能研究室 助教

**経歴**

| | |
|---|---|
| 2009年3月 | 埼玉大学大学院理工学研究科博士課程　修了 |
| 2009年4月 | 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科細胞生理学分野 |
| ～2012年7月 | 日本学術振興会特別研究員(PD)、特任助教 |
| 2012年7月 | MRC Laboratory of Molecular Biology (UK) |
| ～2014年7月 | 日本学術振興会海外特別研究員、Investigator scientist |
| 2015年3月 | 千葉大学大学院理学研究院　細胞制御機能研究室　助教 |
| ～現在 | |


# 細胞内をゴミ掃除する

## 老化を研究したい

大学に入る前から研究者になりたいと考えていた僕は老化の研究をしたかった。老化とは人類が古くから抱いている克服したい壮大なテーマ。しかし老化という定義はとても広い意味を扱う領域である。細胞分裂、代謝変化、皮膚の再生、毛髪の白化、個体の寿命などの現象から、DNAダメージ、テロメア、ミトコンドリアの酸化、カロリー制限、インスリンシグナルなど多様な研究分野へ広がる。老化現象すべてをカバーする研究分野はない。しかしこのことに気づいたのは博士課程のころでした。そのためか、僕は学部ではDNA損傷チェックポイントの研究、修士前期過程ではホルモンに関する研究と2年ごとに研究室を移っていた。どちらも老化との関連を考えられたが、そのころになると研究者として博士課程は別の新しい研究分野に挑戦してみたいと思索していた。今の研究に繋がるのは博士課程からはじめたオートファジーの研究である。埼玉大学大学院修士課程時代に井上金治先生の研究室に所属していた僕は、水島昇先生（当時東京都臨床医学研究所）が発表したオートファジー欠損マウスの論文（Kuma A. et al., Nature 2004）を読み、「オートファジーは未開拓の分野でなんて面白そうなんだ」と感銘を受けた。また老化すると異常なタンパク質が蓄積する。そのタンパク質を分解するであろうオートファジーはきっと老化にも重要であると感じた。水島先生が東京都臨床医学研究所で独立していたことから（大学院ではなかったため）、井上先生に相談したところ、快く博士課程は埼大に籍を置いたまま臨床研の水島研究室で研究することを了承していただけた。実は学部四年生のときにひょんなことから基生研の大隅研でセミナー発表させていただいたときに、水島先生とお会いした経緯があった。その時の縁が活かされるとは、思いがけないものだ。

## オートファジーに魅了される

2006年、博士課程から水島研に入った僕はオートファジーの研究を始めた。だれよりも遅くまで研究室に残り、重ねるように実験をこなすことが取り柄の僕は、とにかくすべての時間を割いて実験をしたかった。僕には3つのテーマを与えられた。修士課程ではラットを扱っていたため、マウスを用いたオートファジーの研究と、マウスを用いたリソソームの研究、もう一つがオートファゴソーム形成因子の研究である。結局マウスを用いた研究はよい方向に転じなかったため割愛する。哺乳類培養細胞を用いたオートファゴソーム形成因子の解析がその後の主体となった。最初に取り掛かった哺乳類オートファジー因子Atg14の機能解析は順調に進み、2年後に哺乳類Atg14がオートファジー因子であることを発見した論文をMBoCに発表し、博士課程を修了した。さらにポスドクとして水島研で研究を続けた。ポスドク時はオートファゴソーム初期形成や選択的分解因子の分子機構の研究を進めて、1

first author paper/yearのペースで論文を書きながら次のプロジェクトを進めていた。しかし新規因子を自分で同定したいという願望のもと、隠れ実験をしていた。当時はまだCRISPRはなく、哺乳類培養細胞の遺伝子スクリーニングは難しい時代だった。それでもオートファジー新規因子を見つけたい僕が行っていたのは人力スクリーニングだ。やることは単純。論文からの情報や知られている遺伝子の機能からオートファジーに関わると感じた遺伝子に目星をつけ、GFPを付加したベクターにクローニングし、細胞に導入してオートファゴソームと共局在するものを探すというものだった。スクリーニングと呼べるほど数百個もカバーできないが、操作的には他の仕事と一緒に進められ、コストも高くはかからなかった。だからボスにコッソリと進めて、楽しんでいた。もちろん簡単に新規遺伝子が見つかるわけがなかった。だが自分で予想して、実験することはとても楽しい。念願の夢を叶えた人が、一番楽しかったのは夢を叶えたあとではなく、夢に向かっている時であるという意味が理解できる。ワクワクと落胆を繰り返しながら、様々な遺伝子クローニングをした僕に転換期が訪れたのは、40個目ぐらいの遺伝子にとりかかったときだ。GFPをつけたStx17というタンパク質がオートファジー因子と共局在した姿が顕微鏡越しに見えた。やった！真っ暗な顕微鏡室でガッツポーズを1人でとる僕。しかし予想が少し外れていた。オートファゴソームの膜形成に関わると思われたものが、オートファゴソームとリソソームの膜融合に関わる因子だったのだ。この遺伝子は膜融合を仲介するSNAREドメインを有するタンパク質ファミリーであるため、膜融合はたらくことはアミノ酸配列から自明だった。オートファジーとリソソームの膜融合にはたらくというポイントに新規性があるが、中堅雑誌が相場で、トップジャーナルを狙えるインパクトをもたない。

水島研でそのころから行われていた朝ミーティング（月に1回、1対1で水島先生とディスカッションする時間）でその結果をすべてお話した。そしてある日のディスカッションのときに、水島先生に言われた言葉がきっかけとなった。「Stx17は膜タンパク質なのになぜオートファゴソーム膜に局在できるのか？」確かにその通りだった。その謎を解くことが新しい概念を生むのでは？そこで僕はStx17の局在に重要なアミノ酸領域を決定してみると、膜貫通ドメインが重要であることがわかった。ではなぜ膜貫通ドメインが重要なのか。来る日も来る日も膜貫通ドメインのアミノ酸配列を眺めた。すると気がついた。疎水性アミノ酸が豊富であるはずの膜貫通ドメインに、Stx17はグリシンが多量に含まれ、そのグリシンは3つおきに3つ並ぶグリシンジッパーと呼ばれるモチーフと合致した（図1）。水島研時代に僕のなかで一番研究が盛り上がったのはこのころだ。研究というのは、うまくいかない時期はずっと低空飛行だが、一度歯車が合うと指数関数的に結果が伸びる時期があることを実感した。早速グリシンジッパー変異型Stx17を作成すると、見事にオートファゴソームとリソソーム膜融合が欠損していた。パズルの最後のピースがはまったようだった。時間のない僕はすぐさま論文となるよう細かいデータもいそいそとかき集め、「ヘアピングリシンジッパー型膜ドメインによる局在制御されたSNAREタンパク質Stx17がオートファゴソーム膜とリソソーム膜の融合にはたらく」ことをまとめ上げ、2012年6月にCell誌へ投稿した（図2）。レビュアー3人の内、2人のコメントは追加実験でほぼ答えられる。残りの1人は少々辛辣なコメントではあるが、気楽思考の僕はなんとでもなると思った。予想以上にすんなりと2012年11月に受理された

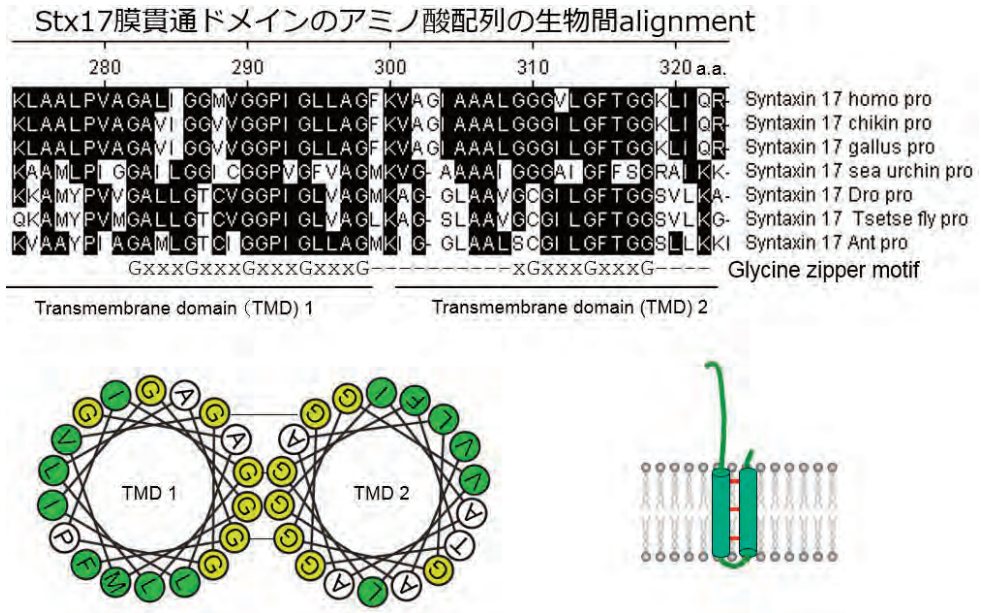



図1　膜貫通ドメインにグリシンジッパードメインが保存されている(上)。TMDのアルファヘリックス構造。内側にグリシンが並び、グリシンの溝でタイトなパッキング構造をつくり（左）、結果として2つの膜貫通ドメインがヘアピン型膜貫通ドメインとなる(右)

（Itakura E et al., Cell 2012）。その時僕は、イギリスで自身初のトップジャーナルアクセプトの報に嬉々とした。それまで数で勝負するスタイルの僕に、水島先生の論理的に実験を進める手法を学べたことが財産になった。

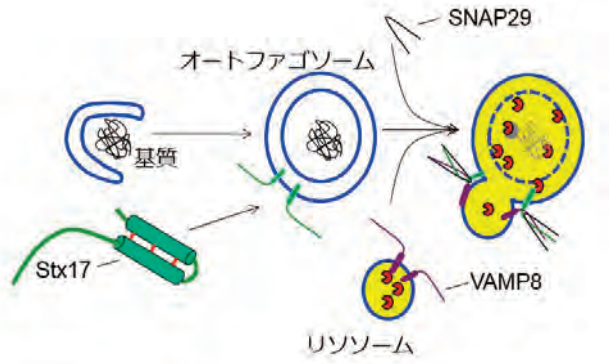



図2　Stx17を介したオートファゴソームとリソソームの融合
オートファゴソームが完成するとグリシンジッパーを形成したStx17が直接オートファゴソーム膜上にリクルートされる。SNAREタンパク質であるSNAP29とリソソームSNAREタンパク質であるVAMP8と共にSNARE複合体を形成することでオートファゴソーム外膜とリソソーム膜の融合が起こり、オートファゴソーム内の基質が分解される。

## イギリスで学ぶ

さて、なぜCell論文をいそいそと投稿していたかというと、僕は2012年8月からイギリス留学することに決めていたからだ。Cell誌に不受理されると、面倒が生じる恐れた合ったが、すべてうまく進んだ。そういう面でも運がよかった。

留学先はイギリスのMRC Laboratory of Molecular Biology（LMB）。紛らわしいが、LMBというのは研究室の名称ではなく研究所の名称だ。この研究所はワトソンとクリックなどノーベル賞受賞者を10数人輩出しているイギリスでも有数の研究所だ。ここのRamanujan Hegde（Manuと呼ぶ）の元で研究したかったのだ。Manuは膜タンパク質挿入経路の専門家である。オートファジー研究から出会ったStx17の膜局在機構を調べているうちに、膜タンパク質の挿入・輸送経路の研究を次にしてみたいと考えていた（老化研究からは、すでに割り切っていた）。もう一つの大きな理由は、それまでずっと続けてきた哺乳類培養細胞を用いた分子細胞生物学的な実験手法に限界を感じていた。つまり培養細胞の遺伝子をノックアウトして、表現型を出したまではよいが、その後の詳細な解析は細胞生物学的手法だけでは、画期的かつ突飛な方向へ進むことが難しい。Manuの元で古典的な生化学と最新の合成系を駆使したin vitro実験手法を学ぶことができた。いわゆるポスドクは不安定な身分ではあるが、研究室を変えると、ガラっと違う領域に参画し多くのこと吸収できることが一番のメリットだ。もう一つManuから学んだことは、論理的なディスカッションだ。Manuはいつでもディスカッションしてくれた。解釈の困難なデータに直面しても、同じ実験を繰り返すような短絡的なコメントをManuは言わない。シャツを噛むような仕草をしながら思案してから、ドコソコの条件を変えてみようとか、コレコレはこういう理由だからこうしたほうがいいんじゃないかなど、ブレない考えを示してくれた。すべての実験に言えることだが、すべての予想がうまくいくとは限らない。どんな天才だとしても。むしろ予想通りにぴたりと合うことのほうが少ない。優秀な研究者とは、うまくいかないときの軌道修正の舵取りが秀逸なんだ。

Manuのラボで取り掛かった仕事は、当初はミトコンドリア膜タンパク質のターゲッティング機構だった。予想とは異なるデータを得ながらManuと相談しながら進めた結果、細胞質ミトコンドリア膜タンパク質が不良化したときに分解される分子機構を解き明かすことができ、Molecular Cell誌に掲載された（図3）（Itakura E et al., Mol Cell 2016）。「機に臨みて変

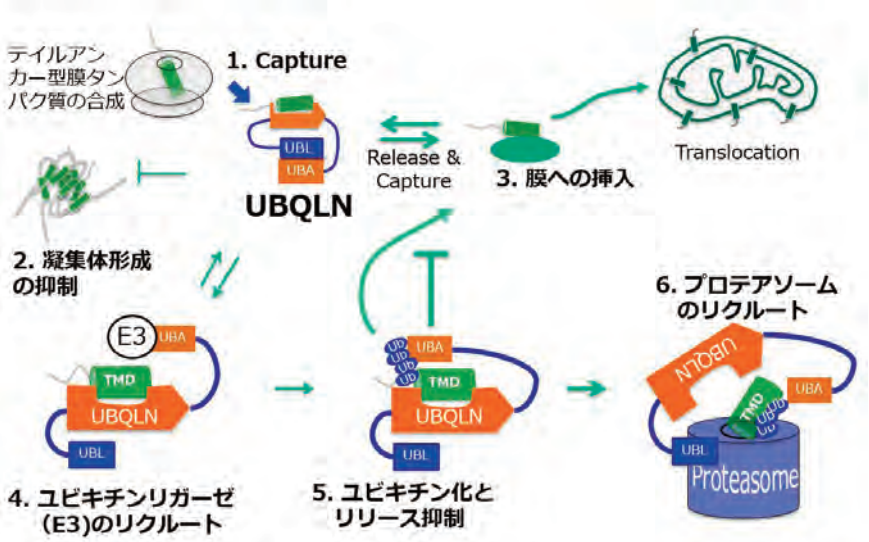



図3　挿入ミスした細胞質ミトコンドリア膜タンパク質の分解機構
翻訳後にミトコンドリアへ挿入されなかった膜タンパク質はUBQLNタンパク質がリクルートしたE3リガーゼによってユビキチン化されて分解される

に応ず」という言葉が僕の研究を進める上での土台となった。運がよかったのか、もともとその方向に造詣があったからなのか、このときの仕事も細胞内不良タンパク質を分解するシステムの解明につながった。

## 千葉大で研究を開始

イギリスから帰国。2015年から千葉大学松浦彰先生の研究室の助教になった。実は僕が学部生のときにDNA損傷チェックポイントの研究を開始したときのボスが松浦彰先生（当時長寿医療研究センター）だった。約10年ぶりに松浦研に帰ってきたのだった。人のつながりは大事である。さらに幸運なことに、自身の研究は自由に進めてよいと松浦先生から許可してもらえた。それから僕はPIとして自分の研究に向かい合いながら、如何にして細胞が異常タンパク質を認識して分解へ導くのか、細胞内をゴミ掃除してきれいにするメカニズム理解するため（そして老化を解明するため）、時には科研費をかき集め、時には実験結果に一喜一憂しながら、とっても優秀な千葉大学の指導学生数名と一緒に日々の実験をエンジョイしている。ページもなくなったので、ここから先はまたどこかの機会で。

# 私の仕事

藤井 信栄
*Nobue Fujii*
立教大学司書課程兼任講師

## 1．帰国

前回まで米国留学を書きました。その中で触れました様にそこでの経験は後の私の仕事のやり方に大きな影響を与えることになるのですが、それはかなり後になってからのことになります。帰国が決まった時、留学前に働いていた会社の上司にその旨を連絡しました。留学で辞める時に会社に私の扱いを休職にする様に働きかけて下さったのですが、期間が決まっておらず、前例もないため、一旦退職扱いにして、再入社形を取るのが良いだろうという判断になっていました。帰国時には、私の再入社はほぼ決まっていましたが、面接をして、再入社が最終決定されました。

その面接時の米ドル為替レートは1ドル250円前後、オハイオ州立大学での給料が月額1300ドルでしたので、日本円にして32万円程度、これは当時の日本としてはかなり高い給料で、元上司はこの金額をもとに給料の交渉してくれました。勿論、そんなに高い給料でなく、ブランクがあったのを元々の同期と同じぐらいの給料になったと思いますが、交渉がなければもっと低かったでしょう。大変ありがたかったです。ところでドルはその年のプラザ合意により急落し、一年後には1ドル130円まで円高になったので、私にとっては絶妙の帰国タイミングでした。

## 2．1985年の時代背景

ここで少し1985年の時代背景を紹介します。毎年のことですが、振り返るとかなりその後に影響することが起こっています。

日航機の墜落は私の帰国直前の事で、大変ショッキングな事故でした。その後多くの小説、映画などの題材となっているのは皆さんもご存知の通りです。去年33年の追悼式があったのも記憶に新しいことです。あのような大事故を起こした反省のもと、それ以来大きな事故を起こしていないのは日本の航空会社の努力があるのだと思います。

男女雇用均等法がこの年でした。34年経った今、本当の意味で均等になったのか。去年の医学部合格者数の問題と言い、まだまだ均等には遠い。以前に比べれば多くの企業に女性役員がいる様になっているのは少しの進歩はあったものの、同数になってはおらず、また女性特有のライフイベントへの対応、男性の家事・子育参加など改善すべきこと、解決すべきことはまだまだ多い。それでも私が会社の立場を離れた今感じるのは、会社にいた頃は如何に平等だったかということです。会社を離れると差別はまだまだ多く、女性が色々気遣うのは当たり前、男性の女性に対する言葉遣いも命令調です。

表　1985 年の出来事

| | |
|---|---|
| 出来事 | |
| | 国際科学技術博覧会（つくば万博）開催。 |
| | 民営化でNTTとJTが誕生。 |
| | 男女雇用機会均等法が成立。 |
| | 柔道の山下泰裕が全日本柔道選手権大会で9連覇を達成し、203連勝のまま現役を引退。 |
| | 日本航空123便墜落事故発生。歌手の坂本九を含む多数の犠牲者。 |
| | G5でプラザ合意声明。 |
| | 阪神タイガースが初の日本一。 |
| | ソフトウェア分野の国家プロジェクトΣプロジェクト開始。 |
| | ソ連でミハイル・ゴルバチョフが書記長に就任。民主体制「ペレストロイカ」推進。 |
| ヒット商品（日経ヒット商品番付より抜粋） | |
| | ミノルタα－7000（自動焦点の一眼レフカメラ） |
| | CDプレーヤー |
| | 「テレホンカード」 |
| | 「ファミリーコンピュータ」（333万台。ゲーム攻略本ブームも） |
| | 日本語ワープロ |

阪神タイガース優勝はこんなに多くの日本人が隠れタイガースファンだったのかとびっくりしました。「私タイガースファンだったの」と何人もの人が言っていました。今のラグビーと同じです。南アフリカに勝って、話題になった時に、全く同じ現象が起きていました。今年は日本でのワールドカップでさらに多くの人がファンになっています。私は元々大ファンなのでこの現象は嬉しいです。日本人は面白いと思います。空気を読むという事が大事なのでしょうか。本当の気持ちが分かりにくい。しかし、それが一概に悪い事だと思いません。時と場合によっては人間関係において空気を読むということはとても大事なことです。

そしてペレストロイカ。これによってソ連の崩壊が進み、米露の冷戦時代が終わりに向かいます。プラザ合意もそうですが、世界も大きな転換期を迎えていました。そして日本はまさにバブル期突入していく時でした。

この年のヒット商品について、1つだけ紹介したいのは、日本語ワープロです。パソコンはまだまだ普及していない時代でしたが、日本語タイプライターに頼まず、手書きでない文章を書ける画期的な商品でした。

## 3．研究開発計画部

さて、お話を私の仕事に戻します。再入社して初めに配属されたのは研究開発計画部の情報調査チームでした。部は名前の通り医療用医薬品の研究開発を計画する部署でしたが、情報調査チームは研究開発に限らず、社内の情報調査をサポートする、所謂インフォメーションプロフェッショナルのチームで、リーダーは勿論復帰させてくれた人でした。データベース構築及び市場調査資料作成する班と情報調査する班に分かれていました。私は前者の班に所属していました。データベースの構築はインデキサーを外部の直接契約者に任せていました。委託マネージメントの勉強の始まりです。市場調査は関連市場の治験薬調査を含め、多くの外部調査資料を元にレポートを作成する仕事で、製薬業界を学ぶのに最適でしたし、多くの調査会社との接点を持つ事ができ、調査内容のカスタマイズ、価格交渉など各種交渉力を身に付けていく始まりでした。チーム内の後輩（自分の方が後からの入社ではあるものの）は協力的な優秀な人たちばかりで、大変良い環境でした。

一緒の班で仕事していた後輩から「藤井さんは何故この仕事が楽しいのですか」という質問を受けたことがありました。何故その様な質問をするのかは気にせず、この仕事がその当時の最先端の仕事で、薬学の専門知識も高められ、テクノロジーの知識も高められ、何より人の役に立つ仕事、云々と熱く語ったので、聞いてきた後輩も感化され、以降この仕事にモチベーション高く臨んでいました。少し後で気付いたのですが、私から話を聞くまでは、今一この仕事に情熱を持てていなかったのでしょう。その頃から人のモチベーションを上げることの重要さに気づき、その手のコミュニケーションに時間をとることを始めました。

## 4．チームリーダーになって

再入社して、1年半したところで、第一子が生まれ、産休明けに復帰したところ、上司に呼ばれ、転職を決めた旨を知らされました。自分が辞めた後チームリーダーになるかどうかを聞かれ、「えーっ！」。まずは考えさせてもらうことにしました。子供はまだ3ヶ月、1年間は時短です（今とは違い、育児休暇を取れる会社はほとんどなく、時短も一歳になるまでという短いものでした）。本当にリーダーの仕事ができるのかという不安がありました。しかし、別の知識が無い人がリーダーになった場合、自分がやりたい事ができなくなる可能性もあります。どうすべきか悩み、結局自分がやりたい事ができる方を選びました。

一緒に働いていた仲間がとても協力的で、新米リーダーにしてはかなりスムーズなチーム運営ができていたと思います。今でも感謝しているのは、私が時短で時間的にも制約がある中、チームメンバーは私が不在の間も、残業をする時も私へ不満を一切言わず、一生懸命働いてくれた事です。2人目の子供を授かった時も私に気遣いの言葉こそくれましたが、批判的なことは一切言われませんでした。今でもよく耳にするのは子供のために時短したり、休んだりする人に対する不満や問題ですが、私の場合はチームリーダーの仕事とメンバーの仕事を明確に区別できたため、私が他の人には出来ないことを皆のためにしていると思ってもらっていたのだと思います。それでも、リーダーになって最初に入った新人には十分なフォローが出来ず、十分な意思疎通が出来ず、2年ぐらいで相談もされずに離職された時は自分の不甲斐なさを思いました。この後は、更にメンバーとの関係性を良くする努力をする様にしました。

## 5．情報調査チームでの仕事、経験

先ほど述べたとおり、情報調査チームではいろいろ勉強・経験が出来ました。新データベース構築のアイデア、提案のために多くのシステムを勉強しました。市場調査のために多くの業界調査資料を読み、新しい調査方法を勉強しました。更には本社に作ることになった図書館の構築に関わり、図書館運営に関わることになりました。これらの経験のお陰で、新しいことを考えること、思いつくこと、構築することの楽しさを知り、常に新しいことにチャレンジする様になりました。後々考えてもこの時期ほど多くのことを勉強したり、見聞きしに外に出たりしたことはなく、その様な時間を貰えたことを大変ありがたく思っています。

図書館構築と運営の経験は、後の転職や今の司書課程の兼任講師の仕事に生きることになりました。30代

でしたが、その時に一生懸命したことはその後の40代、50代、60代の人生の大きな糧となったと思っています。

【写真 1】

欧州データベース視察団で2週間でロンドン、ミュンヘン、ウィーン、ローマ、マドリードに行ったときのものです。ミュンヘンでデータベースに関するフォーラムがあり、その時に撮った写真です。この視察団の参加者はデータベース関連企業の部長級の方々が参加しており、私は若輩者でしたがたった一人の女性だったため大変可愛がられ（女性で得することもありました）、その後の仕事でもご支援いただきました。

【写真 2】

前述しましたが、日本語ワードプロセッサー（ワープロ）は画期的な商品でした。それまでは、日本語タイプライターという特殊な機械を使って、日本語タイプライターという特殊な技術を持った人しか活字の文章は作れませんでしたので、印刷文が必要なときは多大な労力がかかっていました。それがワープロの出現によって大きく変わり、入力も修正も早くできるようになったのです。しかしその活躍の期間は短いものでした。パーソナルコンピューター（PC）の普及です。ワープロソフト（代表は『一太郎』）が開発され、あっという間にとって代わられたのです。私もまずワープロの導入を行ったのですが、新し物好きの私は、PCを会社に導入したくなりました。会社ではワープロ機でさえ全ての部署にない時代でしたので、なぜPCが必要なのかワープロ機では駄目かを説明する必要がありました。金額的には確かPC＋『一太郎』の方が安かったと思うのですが、会社としての判断にまだ躊躇があったのだと思います。そこでPCの将来の汎用性を説明し、導入することができました。もともとMacのユーザーだった私は市場調査など数字を扱う業務を行うにあたり必要になっていくという確信がありました。新しいことにチャレンジしていくことの楽しさをこの時も強く感じました。

写真 1

写真 2
出典：一般社団法人 情報処理学会 Web サイト「コンピュータ博物館」

# 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。

## 天

八木重吉

天というのは
あたまのうえの
みえる　あれだ
神さまが
おいでなさるなら　あすこだ
ほかにはいない

『貧しき信徒』より

絵　H.M.

### 編集後記

■7月の梅雨明け以降、顔の一部が突然赤くなる病気に度々見舞われています。医師からは、いつかは治るが原因は特定できないと言われました。何となくモヤモヤした気持ちのまま今号の「健康」特集で浅見先生が取り上げてくださった「環境リスク」を拝読したところ、自分なりに合点がいきました。世の中にはこんなにたくさんの「環境リスク」があり、しかもほとんどのリスクは自分の努力だけで除去することはできないのだから、原因が特定できないのは当たり前！そう開き直った途端、だんだん症状が軽くなってきたような…？こんな時代になっても「病は気から」って本当だとしみじみ感じました。（SNM48）

■休日を利用して数ヶ月間あるワークショップに参加し、テロ、貧困、環境、気候変動、人口増加、少子高齢化、グローバリゼーション、格差、核兵器、遺伝子組み換え、クローンなど様々な問題を考えてきました。仕事柄、医療問題なら取り組み易いと思ったら、なんとこれが私にとっては一番難しかったのです。倫理的か非倫理的かを決めるのは誰？と聞かれ即答できずにしどろもどろ。時には熱弁を振るいまるで自分じゃないみたいでした。こんな頭の筋トレで少しは頭も活性化したかなと充実した日々を回顧しつつ、ちょっとした虚脱感に襲われています。（安全性の母）

■近年、地震や自然災害が当たり前のように発生しています。台風19号の時は、前日から過去最大級の台風、命を守る行動をとひっきりなしに報道され、災害に対する意識レベルも高まりました。私も前日にスーパーで食料を調達したり（水や総菜、パンなどはほとんど売り切れでした）、お風呂に水を溜めたり、ベランダの物を家に入れたりと台風に備えました。幸い私のところは影響ありませんでしたが、翌日のテレビで報道された光景には胸が痛くなりました。自治体ごとの対応には限界があり、東京と地方とでは対応に格差があります。今後、災害は大規模化が予想されていますので、国レベルで迅速に対応できる体制が必要ではないかと思います。大きな災害が発生しないことを願うばかりです。（ぴょん）

■先日、海辺の町へ行き、地元で採れた野菜などを使ったお料理を頂く機会がありました。都内では流通していない珍しい野菜も知ることができ、新鮮な食材ならではの深い味わいを堪能しました。私はもともと田畑が多い田舎町で育ったので、子供の頃の食卓にはご近所さんの畑から頂いた野菜や果物が並んでいたものでした。東京へ越して来てからは地元産の食材を手にする機会もなかったので、久しぶりに地産地消の良さを思い出した一日となりました。（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