あいみっく

41(1) 2020

CONTENTS

Editorial
退任にあたって …… 加藤 均 1（1）

シリーズ AIと医療 8
データ主導型個別化医療と予測医療 …… 奥野 恭史 2（2）

シリーズ21世紀の健康とは？ 6
予防医療における健康診断とがん検診 …… 岩男 泰 6（6）
Health Examination and Cancer screening in Preventive Medicine

医学統計学シリーズ 第52回
Rパッケージgemtcとpcnetmetaによるネットワークメタアナリシス …… 森實 敏夫 10（10）

「この人・この研究」
第45回 柳谷 耕太先生 …… 23（23）

連載 回想録 私の仕事5 …… 藤井 信栄 26（26）

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）

あいみっく　Vol.41-1

発行日　2020 年 2 月 27 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　堺筋ウエストプレイス 10階
TEL 06-6203-6646 / FAX 06-6203-6676

退任にあたって

一般財団法人国際医学情報センター 前常務理事
加藤 均

私は、令和元年8月で退職し、35年勤務したIMICを離れることになりました。最後の9年間は常勤の常務理事として総務部長や事務局長を兼任していました。IMICを離れるにあたり、この場を借りてご挨拶をさせて頂きます。

私が役員に就任したのは2011年4月でした。直前の3月に東日本大震災があり、福島の原発事故が重なり、日本社会が戦後初めて遭遇する危機的状況の中でした。「日本沈没」が参照されるほどの世情騒然といった雰囲気でした。製薬業界も、薬価制度を含む国の医療制度改革の流れにあって、大手企業の合併なども進んでいて、改革前夜の緊張状態にあったと記憶しています。IMICも当時は、公益法人改革という制度改革の渦中にあって、後に2013年4月1日に一般財団法人に移行しましたが、法人移行の準備に傾注していました。法人移行にあたって、将来の事業継続の見通しや、どの事業を公益事業として申請するのか、といった移行の申請書類を作成するためには、製薬業界の近未来を想定することも必須の準備作業でした。ここで言う公益事業とは、移行以前の公益法人（法的には特例民法法人と謂う）時代に蓄積した正味財産を費消する事業の事で、公益事業の定義は法的にルールが定まっていて、その費消計画についても適否は毎年内閣府が判断することになっていました。IMICとしては、赤字事業であっても公益事業として継続実施する価値があって、費消計画が終了する際には、工夫によって社会的需要を喚起し適合させることが出来るような事業を選択して申請する事が、取り敢えずは無難だろうと想定しました。

その後、2015年6月になって国が「経済財政運営と改革の基本方針2015」を決定し、医療制度改革の概略が見えてきて、その後「骨太方針」として言及されていくことになります。後発医薬品の数量シェア80%を打ち出すとともに、製薬企業に体質改善を求めることが特筆大書されて製薬業界は厳しい競争に晒されていくことになります。また大病院などの医療機関にも影響が大きいとされています。

医療制度は、国の制度資本として教育や司法と同じく国が厳格に管理運営していく責務があるという考え方があります。制度資本というからには、一朝一夕に出来上がるシステムではなく、毎日誰かが不調に陥った部分に手を入れて微調整をしながら保全維持して行くシステムのことです。家の周りの公道が清潔さを保っていられるのは、近所の誰かが箒で一働きしているからだというような。医療制度も同じだと思います。IMICは組織としてそういう働きをすることを願って法人移行を申請しました。

わが国は現在、新自由主義という怪しげな思想が流行って以来、グローバリズムの流れに身を任せて、全ての制度資本を市場の論理に委ねようとしているかのように見えます。教育制度などは先頭を切って瓦解しているように思います。司法制度も同じ病根です。IMICは、現在の収支バランスの回復のみに終始した医療制度改革 ー 今の改革に終わりがあるとは思いませんが ー の流れの中にあって、これまでの医療保険制度を貴重なものだと信じているが故に、この制度の公益性に与しながら、小さな民間組織として生き残って行く決意をした次第です。

皆様方には今後とも引き続いて、IMICに末永くご指導とご支援をお願い致します。

SERIES
AIと医療
08

データ主導型個別化医療と予測医療

奥野 恭史[1)]（教授）
Yasushi Okuno
小清水 宏[1,2)]、鎌田 真由美[1)]（准教授）、玉田 嘉紀[1)]（特定准教授）、
小島 諒介[1)]（特定助教）、内野 詠一郎[1)]（特定助教）

[1)] 京都大学大学院 医学研究科 人間健康科学系専攻 ビッグデータ医科学分野
[2)] オムロンヘルスケア株式会社 開発統轄本部

1．背景

1-1．データ主導型アプローチ

近年、データドリブン（データ主導）という言葉を多様な分野で目にすることが増えている。データドリブンとは、何らかの目的で収集された既存のデータセットの観察および解析の結果から、「その結果が得られた要因・経緯は何か」を解釈するアプローチであり、「データマイニング」や「データサイエンス」と同様の文脈で使用されることが多い。このアプローチは、結果の解釈に深いドメイン知識を必要とするが、既存の知識よりも実際に得られたデータから何が言えるかを重視するため、新しい洞察を得られる可能性がある。データドリブンが注目される様になった背景としては、データストレージの低コスト化および大規模化、IoTデバイスの普及に伴うデータ量の増加、深層学習に代表される人工知能（AI）技術の進化が挙げられる。現在、上述のアプローチの一般的な社会実装例として、eコマースや動画配信といったサービスで、個人に合わせたコンテンツ提供に活用されている。

1-2．予測医療と個別化医療

医療分野においては、前述の流れに加え、ウェアラブルデバイスや高速DNAシークエンサーなど生体情報を低コストに測定する技術が登場している。この様な背景から、個人に合わせた医療「プレシジョン・メディシン（精密医療）」を提供するための取り組みが行われている。プレシジョン・メディシンは、どの治療方法がどの患者に効果的であるかを遺伝的、環境的、ライフスタイルの要因に基づいて特定することを目指すものである（図1）。2015年のオバマ前米国大統領

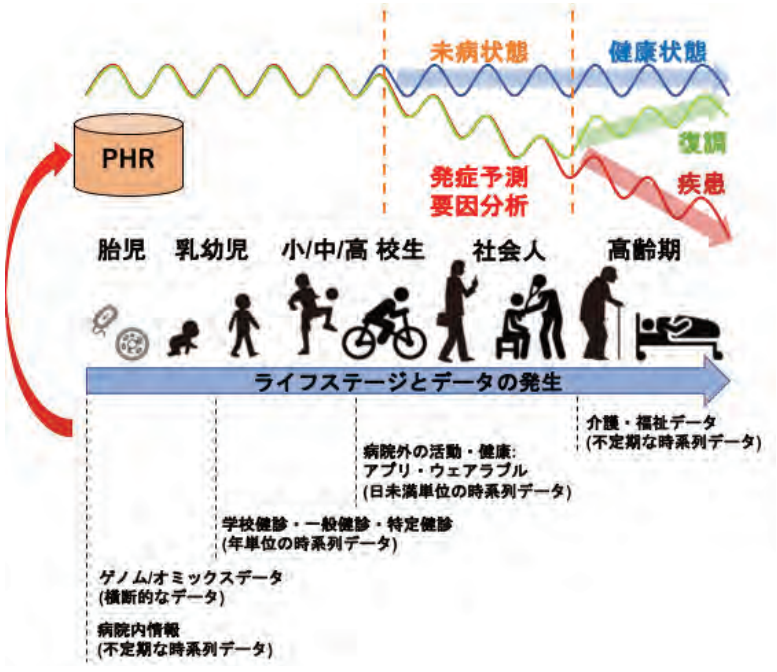


図1　予測医療と個別化医療に関連する医療データおよびその発生

による一般教書演説をきっかけに、日本においてもその言葉が浸透しつつある。これまでの医療は、One-size-fits-all型医療として、平均的な患者に対してデザインされている。これに対して、個々人から得られるリアルワールドデータを用いて患者を層別化し、各々に最適な治療を選択・同定することが、プレシジョン・メディシンである。また、これまで個別化医療、いわゆるオーダーメード医療は、パーソナライズド・メディシンという言葉で表現される。これは個人のための固有の治療法開発と捉えられ、医療コストの増大、費用対効果における問題からも、プレシジョン（精密）という言葉が優先されるようになっている。プレシジョン・メディシンは、がんゲノム医療の文脈で用いられることが多い。がんでは、特定の遺伝子の異常に対して有効な薬剤が多数開発されている。そこで、遺伝的要因（ゲノムデータ）に基づき治療法を選択することで奏功率を上げ、より精密な医療が提供できる。さらに現在、臨床情報、環境・ライフスタイルに関するデータを横断的に活用することで、治療選択に加えて、介入・予防における細分化にも期待されている。具体例としては、心疾患発症リスクが同程度、生活習慣も類似している高血圧患者A・Bがいた際、患者Aは食生活改善、患者Bは運動習慣改善がそれぞれ心疾患予防に効果的といった細分化である。こういった予防策を実現するには、大規模横断データを基に疾患リスクを推定のみでなく、縦断（時系列）データを組み合わせることで個人の過去の変化パターンからリスクを上昇させる要因を推定することが必要になる。

本稿ではこれまでの我々の取り組みを踏まえ、大規模な横断データおよび長期間の時系列データ、それぞれのデータベースおよび解析技術について紹介する。

2．病院外の健康データ

通信デバイスの普及に伴い、病院外での健康・医療に関する情報の取得が容易になっている。例としては、スマートフォンによる歩数および消費カロリーの算出、ウェアラブルデバイスによる心電、血糖および血圧の測定などが挙げられる。これらの病院外データはPHR（Personal Health Record）の一つとして活用が期待されており、政策研究会でも議論されている[1)]。この様な時系列データの特徴は、無意識または低侵襲な測定により、高頻度かつ長期的な時系列情報が健康データとして蓄積できることにある。そのため、本データが疾患情報と結びつけば、特定の疾患を予測するのみでなく、予測に寄与した健康データを解析することにより、従来の「1日平均〇〇歩以上歩く」といった予防から「今後1ヶ月間は▲▲歩以上歩く日を□□日以上にする」といった時系列性を有した予防を提案できる可能性がある。

ここでは、院外の時系列データ解析として血圧の時系列データに関する取り組みを紹介する。データ解析において、血圧は家庭と病院内での測定結果を区別する必要がある。日本高血圧治療ガイドラインにおいても、家庭血圧が取得されている場合、病院内の血圧より家庭血圧を優先することが記載されている[2)]。この様な背景から、家庭血圧の変化を早期に把握することを目的とした、血圧値の将来予測がこれまで研究されている。そこで、我々は時系列処理に適した深層学習モデルを使用し、より高精度に将来の血圧を予測することに取り組んでいる[3)]。さらには今後の取り組みとして、予防や介入に利用可能な予測モデルを構築するため、血圧および血圧関連指標のデータから「予測に寄与した指標」を抽出する必要があると考えている。

今後、医療分野で使用可能なウェアラブルデバイスがますます普及することが想定される。ウェアラブルデバイスは生体情報のトレンドの把握に適しており、病院外の健康時系列データを活用した個別化医療に関する研究がより増えると考えられる。

3．弘前大学COIによる健診データ

弘前大学はCOIによる取り組みの中で、「健康ビッグデータと最新科学がもたらす“健康長寿社会”」をビジョンとし、産学官民が一体となった健康研究プラットフォームを構築している[4)]。横断データとしては年間あたり約1000人×1500項目、時系列データとしては上記を10年以上取得したデータベースとなっている。ここでは、弘前大学COIにおけるビッグデータ解析チームでの筆者らのグループにおける取り組みを紹介する。ビッグデータ解析チームが対象としている主なデータは、当該地域の一般参加者から取得された健診データである。健診データには、血液検査などの検査値データのみでなく、収入や学歴などの個人・社会的背景、簡易型自記式食事歴法質問（brief-type self-administered diet history questionnaire; BDHQ[5)]）をはじめとした生活習慣、一塩基多型（Single Nucleotide Polymorphisms; SNPs）等の遺伝的背景が含まれる。これらのデータを活用し、現在は2つのテーマに取り組んでいる。

1つ目のテーマは、3年以内の疾患発症予測に取り組んでいる。取り組みの中で、医療従事者が検査値データの結果から、糖尿病、サルコペニアなどの疾患ラベルを参加者毎に付与している。結果、現在付与した疾患ラベルは20疾患に及んでいる。20疾患のラベルを予測するための入力情報としては、前述のデータベースの検査値データ、社会的背景、生活習慣などの生データに加え、生データから新たに抽出した特徴量を使用する。最終的に入力情報は、合計で5000項目以上となっている。これらの特徴から疾患を予測するために、複数の機械学習モデルの中から、予測指標（AUC:

Area Under Curve）を最良値にするモデルを選択し、全体のモデル構築を行っている。その結果、20疾患すべてに対して、3年以内の新規発症有無を予測することができる。一方、本手法においては、疾患を予測することのみに焦点をあてているため、その結果を見た個々人がどのように予防策をとるべきかという提案には至っていない。

そこで2つ目のテーマとして、個々人の各疾患予測に寄与した特徴量及びその関連性を解析することに取り組んでいる。疾患に寄与した特徴量とその関連性を高精度に特定できれば、介入・改善方針に役立てることができる。深層学習をはじめとするAI予測の説明可能性については、本シリーズAIと医療04「説明可能な人工知能技術の動向」にも記載されている[6]。そのAIの説明性に関して、我々はベイジアンネットワークを使用した特徴量間のネットワーク解析を用いた研究を実施している。ベイジアンネットワークはネットワーク構造を用いた統計モデルの一種で、各々の特徴量間の関係性が陽に表現されるため解釈が容易であるという特徴がある。一般にこうしたモデルを用いた方法は、データセットに共通の特徴を抽出し解析することを主な目的としている。したがってベイジアンネットワークを用いて個々人の健康上の特徴や疾患理由を解析することは通常できない。現在我々の研究している手法では、全体のデータセットを用いて推定したネットワークから、個々人の各疾患ラベルに対して、遺伝的背景、個人・社会的背景、生活習慣の各検査結果の影響を、それらが結ばれた部分ネットワーク、すなわち疾患発症関連パスウェイとして個人ごとに抽出し明示することが可能になっている。例として、慢性腎臓病（CKD）を発症した3人の疾患発症パスウェイの推定結果を示す（図2）。図2において、太線は各入力との関連の強さを意味している。1例目は飲酒・ストレスを起因とした生活習慣パス、2例目は心疾患関連パス、3例目は糖尿病関連パスがそれぞれCKDの発症要因として推定されたことを示している。これらは同じCKDであっても寄与している原因が個々人で違うことを明示しており、本手法は背景に記載したプレシジョン・メディシンおよびパーソナライズド・メディシンの実現につながると考えている。

将来的にはここに紹介した上記2つの取り組みをアプリケーションで使用可能なレベルにまで進展させ、個々人にあった予測ベースの介入・治療の社会実装を実現したいと考えている。

4. むすび

本記事では既存の医療データを利用したデータ主導型個別化医療と予測医療について紹介した。今後、医療情報は測定デバイスの進化や医療データベースの統合に

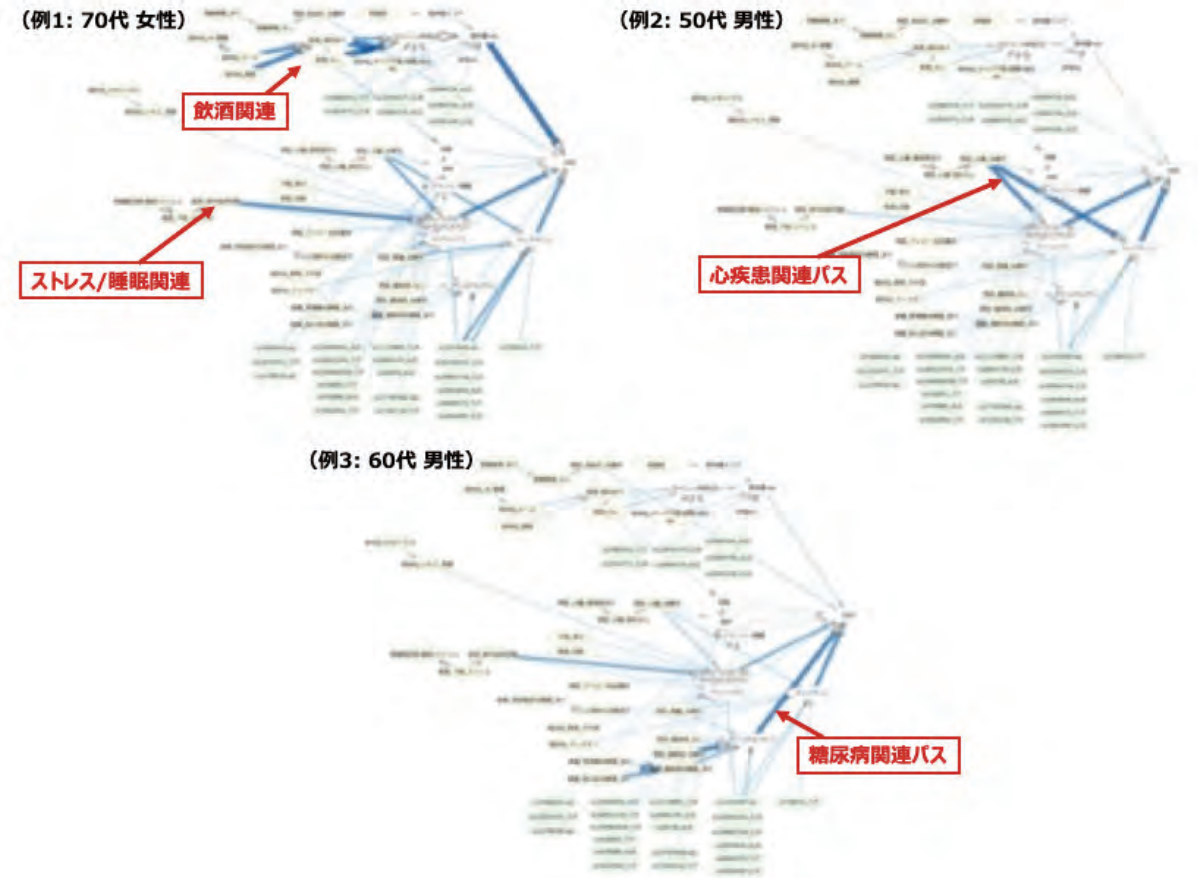


図2　疾患発症関連パスウェイの代表例

より、さらなる整備が予想される。これに伴い、良質な横断データおよび時系列データに対応可能なＡＩ技術・データ解析技術による予測医療への期待も高まっている。この様な背景から、自動翻訳やeコマースのレコメンデーションの様に、より現場に近いアプリケーションを見据えた研究開発の議論も一層盛り上がることを期待する。

利益相反の開示

筆者のうち、小清水宏はオムロンヘルスケア株式会社の従業員である。

参考文献

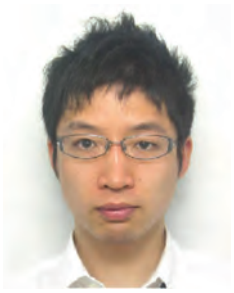
1) 国民の健康づくりに向けたPHRの推進に関する検討会, 厚生労働省, 2019 (Accessed: 2019, 1, 10). Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kenkou_520716_00001.html
2) Umemura S, et al.: Chapter 2. Measurement and clinical evaluation of blood pressure, The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). Hypertension Research 42: 1248–1281, Aug, 2019.
3) Koshimizu H, Kojima R, Kario K, and Okuno Y : Prediction of blood pressure variability using deep neural networks. Int J Med Inform vol 136, 2019.
4) 真の社会イノベーションを実現する革新的「健やか力」創造拠点 弘前大学COI, 弘前大学 (Accessed: 2019, 1, 10). Available from: http://coi.hirosaki-u.ac.jp/web/
5) Satomi K, et al.: Comparison of relative validity of food group intakes estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16 d dietary records in Japanese adults., Public Health Nutr 14(7):1200-1211, Jun, 2011. doi: 10.1017/S1368980011000504.
6) 川村 隆浩, AIと医療04「説明可能な人工知能技術の動向」, あいみっく, 40(1), 2-6, 2019.

奥野 恭史
Yasushi Okuno

Profile

略歴
2000 年京都大学大学院薬学研究科　博士（薬学）学位取得
2008 年 ～2013 年：京都大学大学院薬学研究科　寄附講座　教授
2016 年 ～現在：京都大学大学院医学研究科ビッグデータ医科学、教授
現在：理化学研究所　科技ハブ産連本部 医科学イノベーション推進プログラム・副プログラムディレクター、神戸医療産業都市推進機構　クラスター推進センター 客員部長等を併任

研究テーマ：創薬計算科学、ビッグデータ医科学.



小清水 宏
Hiroshi Koshimizu

Profile

略歴
2010 年オムロンヘルスケア株式会社入社、血圧計を中心とした医療機器ソフトウェアの商品開発を行う。
2018 年京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻博士課程入学、社会人博士として特定の疾患に対する要因分析および予測技術の研究に従事、現在に至る。

予防医療における健康診断とがん検診

Health Examination and Cancer screening in Preventive Medicine

岩男　泰
Yasushi Iwao
慶應義塾大学病院予防医療センター 教授・センター長

1．予防医療と健康診断

予防医療は疾病および障害の段階からみて、一次予防、二次予防、三次予防に分類される[1]。一次予防は危険因子の除去により疾病の発生を抑制することであり、生活習慣や環境改善による健康増進、予防接種などが含まれる。二次予防は既に発生した疾患の早期発見・早期治療を目指すもので、がん検診もここに含まれる。また、三次予防は発生した疾病による障害やQOL低下を軽減することが目的であり、リハビリテーションなど社会復帰のための取り組みと再発予防と定義されている。また、スクリーニング、予防接種・予防的薬物治療、カウンセリングというカテゴリーに分類することもできる[2]。スクリーニングは無症状の病気・病態やそのリスクを持つ個人を特定し介入すること、カウンセリングは面談を通じて行動変容を図り、健康増進、疾病予防をはかるものである。

健康診断は基本的には二次予防に分類されるが、スクリーニングによる疾病の早期発見・早期治療だけでなく、疾患ハイリスク者への介入によって生活習慣の問題点の改善に取り組むきっかけとし、病気を予防し健康の保持・増進という一次予防としての機能も持つ[1]。ポピュレーションストラテジーの一環として、対象集団の健康レベル向上への寄与が期待されている。

わが国では母子保健法、学校保健安全法、労働安全衛生法、高齢者医療確保法、さらに健康増進法などに基づいて健診が広く施行されており、各年代にわたり受診可能である。労働安全衛生法第66条に基づき、事業者は労働者に対して医師による健康診断（雇用時、定期）の実施を義務付けられている。また、労働者にも事業者が行う健康診断を受ける義務がある[3]。

2．健診と検診、対策型と任意型

健康診断は通常略して健診（けんしん）と呼ばれる。一方、同じ音の読み方で混同されやすい検診という用語がある。検診は特定の疾患や病態を確認するものであり、早期発見・早期治療を目的に行われるものであり、がん検診がその代表である。一方、健診は上述のように各種検査で健康状態や疾患のリスクを評価し、疾患の予防、健康維持を図るものである。なお、検診に属する検査が通常の健診や人間ドック検査項目に含まれていることもあり、広義の意味での「健診」は検診も含めた概念として使用されることが多い。

検診はさらに対策型検診（population-based screening）と任意型検診（opportunistic screening）に分類される（表1）[4]。対策型検診は国や自治体などによる予防施策として行われもので、その疾患・疾病による集団(国民)の死亡率を下げることを目的であり、市町村が行う住民検診・個別検診や職域の法定健診に付随するがん検診などがある。任意型検診は個人が自分自身の死亡リスクを下げるために受けるものであり、代表的なものが医療機関や検診機関が提供している人間ドックなどである。生活習慣病予防やがん検診を含めた健康管理を目的として、個人の判断で基本的には自己負担で行われる。任意性が高く、個々の受診者のニーズやリスクに合わせた対応が可能な利点があり、一般に法定健診に比べて検査項目が多い特徴がある。

3．「健診」に求められる条件

二次予防目的の「健診」に求められる条件・基準を、1968年にWHOが示している[5]。その主な点は、1. 対象となる疾患が健康問題に大きく関わる重要性を持つ、2. 適切な発見方法、検査方法がある、3. 適切な治療法が存在する、4. 潜伏期や早期の時期が存在する（進行が早くない）、5. 対象者にとって常識的に受け入れることができる、6. 費用対効果が考慮されている、等々である。

また、「健診」には利益と不利益・害を考慮し、利益が不利益を上回るというEBMに基づいた明確な根拠を得る必要がある[6]。不利益には検査による苦痛・不快感、偽陽性による不要な検査、陽性者の不安、過剰診断による過剰治療など様々なものがある。がん検診を例にとると、一人のがんを発見するために症状のない多くの人に検査を施行することになる。進行の遅いがんの場合、他病死する可能性も高く、検診の目的であるがんの死亡率・死亡数低下につながらず、過剰診断になる[7]。受診者の年齢による利益と不利益のバランスを考慮することが重要であり、若年層や高齢者への検

表 1　対策型検診と任意型検診 [4]

検診分類	対策型がん検診 （住民検診型）	任意型がん検診 （人間ドック型）
	Population-based screening	Opportunistic screening
基本条件	当該がんの死亡率を下げることを目的として、公共政策として行うがん検診	対策型がん検診以外のもの
検診対象者	検診対象として特定された集団構成員の全員(一定の年齢範囲の住民など) ただし、無症状であること。症状があり、診療の対象となる者は該当しない	定義されない。ただし、無症状であること。症状があり、診療の対象となる者は該当しない
検診方法	当該がんの死亡率減少効果が確立している方法を実施する	当該がんの死亡率減少効果が確立している方法が選択されることが望ましい
利益と不利益	利益と不利益のバランスを考慮する。利益が不利益を上回り、不利益を最小化する	検診提供者が適切な情報を提供したうえで、個人のレベルで判断する
具体例	健康増進事業による市区町村の住民対象のがん検診(特定の検診施設や検診車による集団方式と、検診実施主体が認定した個別の医療機関で実施する個別方式がある)	検診機関や医療機関で行う人間ドックや総合健診保険者が福利厚生を目的として提供する人間ドック

診については特に注意が必要である。しかし、利益が直接生命に関わるがん検診の場合など、利益と不利益の重み付けをどう差分するのか、必ずしも容易でないことも事実である。

前述のように、本邦では労働安全法などに基づいた法定健診が行われている。しかし、個々の健診項目については、必ずしも科学的な検証が十分なされた上で施行されているものばかりではない。一般健診では検診に比べて不利益の概念が希薄な傾向があるのは事実である。厚生労働科学研究費補助金特別研究事業「最新の科学的知見に基づいた保健事業に係る調査研究」班（福井次矢班長）による、平成16年度総括・分担研究報告書によると、推奨レベルAとされた項目は、問診では喫煙、検査では血圧のあわせて2項目のみであり、レベルBを含めても約半数と報告している[8]。高齢者を除く聴力（一般人）、検尿（尿糖）は推奨レベルDとされ、視力（一般人）：視力障害、血液一般：鉄欠乏性貧血、尿酸：高尿酸血症、肝機能：脂肪肝、心電図：虚血性心疾患、胸部X線：肺がんなどについては推奨レベルI（推奨できるともできないとも言えない。有効性に関するエビデンスがなく、利益と害の判定ができない）としている[8]。

欧米からは報告では、「健診」の有用性を示唆する報告[9]もあるが、予後を改善するエビデンスがないと結論したコクランレビュー[10]が出ている。しかし、米国においても、RCTによる「健診」の有効性が証明されていないとしつつも、「健診」の有益性に対する期待が医療者、受診者両方に根強くあり、実際には広く実施されていることも事実である。任意型の健診では、検査の選択には価値に基づく診療（values-based practice：VBP）の観点も重要である[11]。

欧米のデータの解釈にあたっては、日本のように集団検診ではなく、通常の外来診療の場で予防的な検診を提供しており、単純な比較はできない問題点がある。さらに一般集団を対象とした「健診」の有効性判定には長い研究期間を要することから、健診結果を生かす取り組みが本当に実行されたかの検証が必要である。寿命の延伸やQOL向上という観点からは、今後は健診の有効性評価の対象となる研究のエンドポイントとして、死亡率だけでなく要介護の要因となる疾患の罹患率やリスクの程度も考慮される必要がある。

4．科学的根拠に基づくがん検診

2017年のがん死亡数は37万人を超え日本人における最大の死因であり[12]、しかも年齢階級別に見て社会的に重要な役割を担う年代において特に大きな割合を占めている。一方で、高齢者介護の要因に占める割合は極めて小さく[13]、健康寿命の延伸の意味からも、がんの予防、早期発見の取り組みは極めて重要である。がん検診受診率向上によるがん医療費削減効果も試算されている。日本の最新のがん統計[12]を見ると、2017年のがん死亡数男女計の第1位は肺がん（男性1位、女性2位）、第2位が大腸（男性3位、女性1位）、第3位が胃（男性2位、女性4位）となっている。現時点でがん死亡率減少に最も期待されるのは、これら主要がんの検診であることは間違いない。

がん検診については、国立がん研究センターの科学的根拠に基づくがん検診推進のページ[4]に、対策型検診と任意型検診に分けて検診方法への推奨が示されている。推奨決定の過程には、エビデンスの質はもちろん、利益と害のバランス、受診者の価値観や嗜好、効率的な資源の活用、などの要因の検討が必要である

（表2）。わが国におけるエビデンスに基づいた情報源として貴重であるが、現時点では取り上げられているのは主要ながんにとどまっている。

米国のものではU.S. Preventive Services Task Force：（USPSTF）のHP[2]があり、対象疾患が網羅的であること、年齢、性別、喫煙リスクなどが考慮されて使いやすく、検査間隔についても明確な記載がある。ただし、胃がんなどわが国と罹患率が大きく異なる疾患は当然参考にはならない点と、社会背景の違いは念頭に置いておく必要がある。また、上述したごとく健康寿命の延長やQOLの向上の観点からは、「健診」の有効性は疾患の死亡率だけでなく罹患率の減少もアウトカムして考慮すべきである。

5．がん検診の課題

以上述べてきたように、「健診」など予防医療の分野では、残念ながら各検査の科学的根拠が不十分、もしくは得ることが難しい背景がある。さらに大きな課題として受診率の低さが指摘されている。受診率が低いままでは、当然ながら良いデータを得ることはできない。対策型検診は国民の死亡率を下げることが目的であり、高い受診率が確保されなければ、当然意味をもたない。国立がん研究センターがん情報センターによる国民生活基礎調査に基づいた推定値[14]では、2016年の受診率は50%に満たないものが多い（図1）。

表2　エビデンス評価の各段階における検討課題[4]

1	がん検診により、対象となるがんの死亡（あるいは罹患）を減少できるか	
2	対象集団における当該がんの罹患率（有病率）	
3	検診	1）精度（感度・特異度）はどの程度か。どのように算出されているか。他の検診方法と比較可能か。 2）発見がんの病期分布
4	検診・精密検査の不利益	1）偶発症 2）過剰診断 3）要精検率 4）受診者の負担
5	適切な治療法が存在し、対象となるがんの死亡（あるいは罹患）を減少できるか	
6	適切な治療法が存在し、中間結果（進行がんなど）を減少できるか	1）治療効果の評価 2）検診発見がんと臨床がんとの生存率比較
7	治療の不利益	1）偶発症 2）過剰診断 3）受診者の負担
8	中間結果（進行がんなど）の減少が、対象となるがんの死亡（あるいは罹患）の減少につながるか	

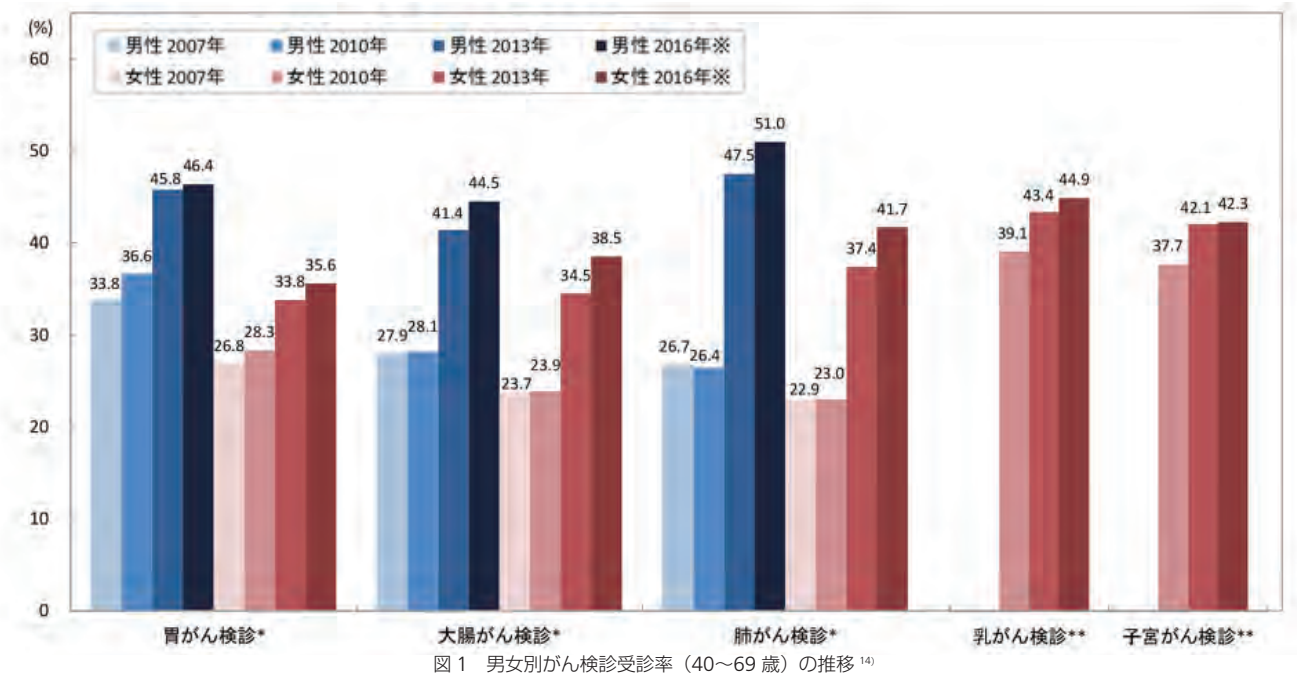


図1　男女別がん検診受診率（40～69歳）の推移[14]

諸外国と比べ、がん検診の態勢が比較的整っているにも関わらず、がん検診受診率の低さは際立っている。OECD（経済協力開発機構）によれば日本は子宮頸がん検診受診率が先進国の中で最低である。また、乳がんについては対策型検診をより精緻化した組織型検診[4]を行なって英国などでは、高い受診率とともに死亡率の低下が証明されている。地域間の格差もあるが、検診に対する個人個人の意識が鍵になる。「健診」を受けることで自分自身を守るという意識や、適切な情報を収集し、理解できるヘルス・リテラシーの向上が望まれる。

文献

1) 次世代の健康問題と予防医学の将来展望. 日本学術会議第7部予防医学研究連絡委員会報告. http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/17htm/1763z.html （2020年1月18日アクセス）
2) U.S. Preventive Services Task Force〔HP〕：https://www.uspreventiveservicestaskforce.org （2020年1月18日アクセス）
3) 労働安全衛生法. https://www.jaish.gr.jp/anzen/hor/hombun/hor1-1/hor1-1-1-m-0.htm（2020年1月18日アクセス）
4) 科学的根拠に基づくがん検診推進のページ〔HP〕. http://canscreen.ncc.go.jp/ （2020年1月18日アクセス）
5) Wilson JMG & Jungner G. The principles and practice of screening for disease. WHO Public Health Papers no.34, 1968
6) Sackett DL. The arrogance of preventive medicine. CMAJ, 167: 363-364, 2002
7) Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. J Natl Cancer Inst, 102(9):605-613, 2010
8) 福井次矢：基本的健康診査の健診項目のエビデンスに基づく評価に係る研究. 厚生労働科学補助金「最新の科学的知見に基づいた保険事業に係る調査研究」平成17年度分担研究報告.
9) Boulware LE, Marinopoulos S, Phillips K, et al. Systematic Review: The Value of the periodic health evaluation. Ann Intern Med,146(4):289-300,2007
10) Krogsball LT, Jorgensen KJ, Gronhoj Larsen C, et al. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. Cochrane Database Syst Rev. CD009009, 2012（2019 update）
11) Petrova M, Dale J, Fulford KWM. Values-based practice in primary care: easing the tensions between individual values, ethical principles and vest evidence. Br J Gen Pract, 56:703-709, 2006
12) 最新がん統計, 国立がん研究センターがん情報サービス. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html （2020年1月18日アクセス）
13) 介護の状況. 平成30年（2018）人口動態統計月報年計（概数）の概況. https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa16/dl/05.pdf （2020年1月18日アクセス）
14) がん検診受診率（国民生活基礎調査による推計値）. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/screening.html （2020年1月18日アクセス）

岩男　泰
Yasushi Iwao

Profile

慶應義塾大学医学部教授　予防医療センター長　医学博士。

略歴

1982 年慶應義塾大学医学部卒。慶應義塾大学内科学教室、都立広尾病院、都立大塚病院、慶應がんセンター、慶應義塾大学包括先進医療センターを経て、2011年より現職。

専門領域：内科学、消化器病学、予防医学・予防医療。

主要所属学会：日本人間ドック学会社員・理事、日本消化器病学会評議員、日本消化器内視鏡学会評議員、日本大腸肛門病学会評議員・監事、など。

受賞歴：第 15 回白壁賞

Rパッケージgemtcとpcnetmetaによるネットワークメタアナリシス

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
大船中央病院 消化器・IBDセンター 非常勤医師

第51回でOpenBUGS[1]を用いたネットワークメタアナリシスについて紹介した。Dias Sらが報告しているネットワークメタアナリシス用のコアモデル[2]を基に、交換可能なモジュール部分を目的に応じて設定したOpenBUGS用のコードを直接OpenBUGSで動かし、解析結果もOpenBUGSのグラフィック機能を用いて提示した。BUGSはBayesian Inference Using Gibbs Samplerの略であり、WinBUGSから引き継がれたプログラムである。

OpenBUGSのコードをRから、RパッケージであるBRugs[3]を介して動かすことも可能で、OpenBUGSの解析結果をRのさまざまな関数を用いて処理することができる。第46回ではOpenBUGSの解析結果からForest plotを作成する例を紹介した。OpenBUGSを用いたネットワークメタアナリシスでも同じアプローチが可能で、今までに論文や書籍で発表されている多数のBUGS用のコードを用いて、なおかつR側でデータの準備や結果の処理ができるので、どのような場合でも対処可能となる。しかし、使いこなすには高度のプログラミングの知識とスキルが必要となる。

ネットワークメタアナリシスについては、Rのパッケージとして、gemtc[4]とpcnetmeta[5, 6]がすでに開発されており、これらを利用することも検討すべきである。gemtcは従来のコントラストベースモデルContrast-based model[7]を用いるネットワークメタアナリシス、pcnetmetaは、近年注目されているアームベースモデルArm-based model[8-10]を用いるネットワークメタアナリシスを実行する。いずれも、Rからrjags[11]を介してJAGS（Just Another Gibbs Sampler）[12]を動かして、ギブスサンプリングGibbs samplingを用いる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を実行し、ベイジアンアプローチでネットワークメタアナリシスを行うようになっている。gemtcやpcnetmetaを用いることでデータを一定のフォーマットで用意すれば、BUGS用のコードを自分で記述することなく、解析が可能となる。

今回は、これら二つのRパッケージを用いてネットワークメタアナリシスを実行する方法を紹介したい。

コントラストベースモデルとアームベースモデル

最初にランダム効果モデルによるコントラストベースモデルの例を示す（図1）。従来のメタアナリシスのモデルはこちらである。ここでは、二値変数アウトカムの場合のロジット（オッズの対数）を連結関数として用いる場合のモデルを示す。第51回で解説したように、連続変数アウトカムの場合も基本的には同じである。

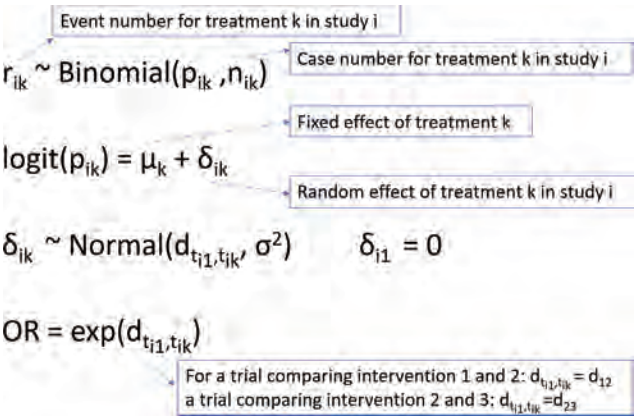


図1　コントラストベースモデル
二値変数アウトカムの場合のランダム効果モデル。k=1すなわち治療1が参照治療。

アームベースモデルArm-based modelでランダム効果モデルの場合の例を図2に示す。連結関数としてプロビットProbitを用いる（ほかの関数でも可能）。二値変数アウトカムの場合の例であるが、連続変数の場合も、異なる連結関数と分布を用いる点が違うが、基本的には同じである。

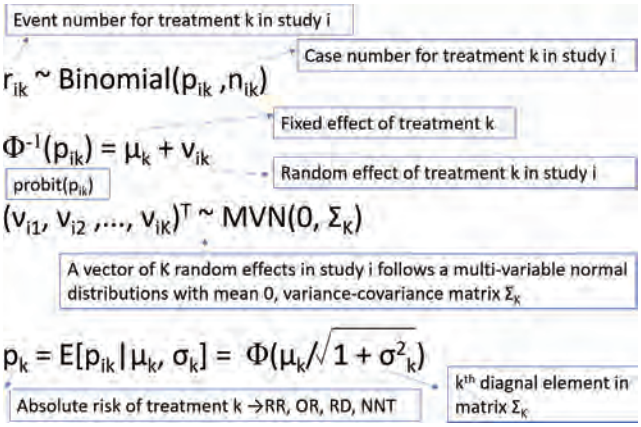


図2　アームベースモデル
二値変数アウトカムの場合のランダム効果モデル。Sは K×K の分散共分散行列 Variance-covariance matrix で K は治療の数。F は標準正規分布の累積確率密度関数で 0〜1 の値を返す。MVN は多変量正規分布 multivariate normal distribution.

プログラムの準備

JAGSは上記のウェブサイトからダウンロードし、インストールしておく。Rとは独立したプログラムであるが、インストールするだけで、Rから認識されるようになるので特別な操作は必要ない。JAGSはBUGSと同じコードが動くとされている。OpenBUGSはMac版は提供されていないが、JAGSはMac版も用意されている。

必要なRのパッケージのインストールはRを起動し、パッケージメニューからCRANミラーサイトの設定…→Japan（Tokyo）または、Japan（Yonezawa）を選択してから、パッケージのインストール…を選択し、アルファベット順に表示されるパッケージ一覧から選択してインストールする。この場合は、一つずつインストールを行う。または、次のスクリプトを実行することで、インストール済みかどうかをチェックしたうえで、まとめてインストールすることもできる。このスクリプトは、"gemtc","pcnetmeta","rjags","tcltk2"の部分を書き換えて他のパッケージのインストールにも使うことができる。ミラーサイトは日本のサイトに設定してある。今回は、ファイルの操作にtcltk2パッケージも用いる。

```
packneed=c("gemtc","pcnetmeta","rjags","tcltk2");
current=installed.packages();addpack=setdiff(packneed, rownames(current));url="https://cran.ism.ac.jp/";if(length(addpack)>0){install.packages(addpack,repos=url)};if(length(addpack)==0){print("Already installed.")}
```

gemtcによるコントラストベースモデルのネットワークメタアナリシス

Rを起動したら、以下のスクリプトを実行し、パッケージの読み込みを実行させ、rjags, gemtc, tcltk2を動かせる状態にする。

```
library("rjags")
library("gemtc")
library("tcltk2")
```

最初に付属のデータセットを確認してみよう。以下を実行するとgemtcパッケージに付属しているデータセットの一覧が表示される。なおdata()を実行すると基本パッケージに含まれるデータセットも表示される。

```
data(package="gemtc")
```

その中に、smokingというデータセットがあるので、データ構造確認のため、str( )関数を以下のように実行すると、図3のデータ構造に関する情報がコンソールに出力される。

```
str(smoking)
```

変数名はsmokingであるが、3つのデータフレームから構成されるlist形式のデータで、各研究から抽出されたデータはsmoking$data.abに表形式（データフレーム）で格納されていることが分かる。

smoking$treatments は各治療の id とその内容 description のデータフレームであることが str(smoking$treatments)を実行することでも確認できる（図4）。

```
> str(smoking)
List of 3
 $ description: chr "Smoking cessation rates"
 $ treatments :'data.frame':    4 obs. of  2 variables:
  ..$ id         : Factor w/ 4 levels "A","B","C","D": 1 2 3 4
  ..$ description: chr [1:4] "No Contact" "Self-help" "Individual Counseling" "Group Counseling"
 $ data.ab    :'data.frame':    50 obs. of  4 variables:
  ..$ study      : Factor w/ 24 levels "01","02","03",..: 1 1 1 2 2 2 3 3 4 4 ...
  ..$ treatment : Factor w/ 4 levels "A","B","C","D": 1 3 4 2 3 4 1 2 1 2 ...
  ..$ responders: num [1:50] 9 23 10 11 12 29 79 77 18 21 ...
  ..$ sampleSize: num [1:50] 140 140 138 78 85 170 702 694 671 535 ...
 - attr(*, "class")= chr "mtc.network"
```

図3　データセット smoking のデータ構造

```
> str(smoking$treatments)
'data.frame':    4 obs. of  2 variables:
 $ id         : Factor w/ 4 levels "A","B","C","D": 1 2 3 4
 $ description: chr  "No Contact" "Self-help" "Individual Counseling" "Group Counseling"
```

図4　smoking$treatments の構造

したがって、smoking$treatmentsを実行すると図5のように表形式のデータがコンソールに出力される。

```
> smoking$treatments
  id           description
A  A           No Contact
B  B            Self-help
C  C Individual Counseling
D  D      Group Counseling
```

図5　smoking$treatments の内容
データフレーム data.frame 形式の変数である

たとえば、smoking$treatments[,2]を実行すると、2列目の治療の内容の一覧が表示され、smoking$treatments[1,2]ではNo Contactが表示される。なお、smoking$treatments$description およびsmoking$treatments$description[1]でも同じ結果が得られる。

また、print(smoking)を実行すると（またはsmokingだけでも同じ結果）図6のように、変数smokingを構成するデータフレームの内容がコンソールに出力される。治療ラベルのA，B，C，Dの内容も$treatmentsで確認できる。

```
> print(smoking)
$description
[1] "Smoking cessation rates"

$treatments
  id           description
A  A           No Contact
B  B            Self-help
C  C Individual Counseling
D  D      Group Counseling

$data.ab
   study treatment responders sampleSize
1     01         A          9        140
2     01         C         23        140
3     01         D         10        138
4     02         B         11         78
5     02         C         12         85
6     02         D         29        170
```

図6　変数 smoking の各データフレームの内容
$data.ab は 50 行あるので、その一部のみ示す

ここで、smoking$data.abをCSV形式のファイルで保存してExcelで開いてデータを確認してみよう。smoking$data.abをsmoking_cessation_data.csvというファイル名で、pathsで指定したフォルダに保存する。tk_choose.dir( )関数はtcltk2の関数で新しいフォルダを設定してそれを選択するか、既存の任意のフォルダを選択してそこにワーキングディレクトリWorking directoryを設定する。なお、ワーキングディレクトリすなわちアクティブなフォルダはgetwd()を実行して確認することができる。

```
#Set a folder to save files.
paths=tk_choose.dir(default="",caption="#1  Select a folder to save data files")
paths=paste(paths,"/",sep="")
setwd(paths)
exdat=smoking$data.ab
write.csv(exdat,"smoking_cessation_data.csv",row.names=FALSE)
```

保存されたsmoking_cessation_data.csvファイルをExcelで開くと、図7のようになっている。

	A	B	C	D
1	study	treatment	responders	sampleSize
2	1	A	9	140
3	1	C	23	140
4	1	D	10	138
5	2	B	11	78
6	2	C	12	85
7	2	D	29	170
8	3	A	79	702
9	3	B	77	694

図7　Smoking cessation のデータ
研究 1〜3 までのデータを示す

24研究のデータで、studyで研究番号、treatmentで治療（A，B，C，Dの4種類の治療のいずれか）、respondersでイベントが起きた例数（このデータの場合、1年後に禁煙している人数）、sampleSizeが各治療アームの症例数となっている。したがって、一つの治療アームのデータが1行という形式である。

自分で解析データを用意する場合は、同じラベル名を用い、データ部分を書き換えることになる。それをExcelで用意して、ラベル名を含めカラムAからDまでのデータを選択し、コピー操作を行って、Rに戻り、以下のスクリプトを実行して、変数exdatにデータを格納する。

```
exdat=read.delim("clipboard",sep="¥t",header=TRUE)
```

また、CSVファイルを開いて変数exdatに読み込む場合は、以下のスクリプトを実行し、ファイルオープンダイアログでファイルを選択する。これもtcltk2の関数を用いている。

```
#Open a csv file and read it into exdat.
filnam=tclvalue(tkgetOpenFile(initialfile="",filetypes="{{CSV Files} {.csv}} {{All files} *}"));if(filnam!="")
{exdat=read.csv(filnam)}
```

ネットワークグラフの作成

gemtcではネットワークグラフ作成のための関数としてmtc.network( )が用意されている。この関数にデータを引数として与え実行結果を変数netwに格納し、結果を表示させる。

```
netw=mtc.network(data.ab=exdat)
summary(netw)
dev.new(); plot(netw)
```

コンソールには図8、ネットワークグラフは図9のように表示される。

ネットワークグラフを見ると、直線の太さからA対Cの直接比較が行われた研究数が最も多く、図8の出力結果と同じであることが分かる。また、このデータでは間接比較しかない治療ペアはないこともわかる。

```
> netw=mtc.network(data.ab=exdat)
> summary(netw)
$Description
[1] "MTC dataset: Network"

$`Studies per treatment`
 A  B  C  D
19  6 19  6

$`Number of n-arm studies`
2-arm 3-arm
   22     2

$`Studies per treatment comparison`
  t1 t2 nr
1  A  B  3
2  A  C 15
3  A  D  2
4  B  C  2
5  B  D  2
6  C  D  4

> plot(netw)
```

図 8　mtc.network( )の実行結果
各治療群の研究数、治療アーム数別の研究数、治療比較ごとの研究数が出力される。

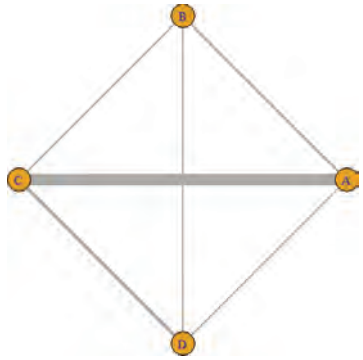


図 9　Smoking cessation のネットワークグラフ

たとえば、治療CとDのペア比較を行う場合、図8からわかるように、4つの研究から、直接比較のエビデンスすなわちデータが得られるので、A, Bを考慮する必要がない場合はこれら4つの研究から通常のペア比較のメタアナリシスを行うことになる。一方ネットワークメタアナリシスではCとDの間接比較のエビデンスはX vs CとX vs Dの共通のXとの直接比較のデータから得られる。4つの治療しかないので、A vs CとA vs DおよびB vs CとB vs Dの直接比較のペアから間接比較のデータが得られる。

ネットワークメタアナリシスモデルの作成とMCMCの実行

gemtcでは上記のmtc.network( )関数で得られた結果を格納した変数netwからネットワークメタアナリシスのモデルを作成する。尤度Likelihoodと結合関数Link functionを指定する必要があり、ここでは変数lhに前者を、変数lkに後者を設定することにする。この例では、二項分布、ロジットを指定した。効果指標はオッズ比で、ロジットすなわちオッズの自然対数をモデル化するコントラストベースの方法である。変数lhとlkの設定を変えることで、連続変数などにも対応できる。

```
lh="binom";lk="logit"      #responders, sampleSize -->> Odds Ratio (default)
#lh="normal";lk="identity"      #mean, std.dev, sampleSize OR mean, std.err -->> Mean difference
#lh="binom";lk="log"      #responders, sampleSize -->> Risk Ratio
#lh="binom";lk="cloglog"      #responders (for the same peirod), sampleSize -->> Hazard Ratio
#lh="poisson";lk="log"      #responders, exposure -->> Hazard Ratio
```

その上で、以下のスクリプトを実行し、ネットワークメタアナリシスのモデルを作成する。ここでは、ランダム効果モデルを用いることとし、引数linearModelに"random"を設定する。"fixed"に設定すると固定効果モデルで解析が実行される。

```
model=mtc.model(netw, type="consistency", likelihood=lh, link=lk, linearModel="random")
#Random effects model. Set linearModel="fixed" for fixed effects model.
```

モデルが作成されたので、バーンインの回数、MCMCの回数、Thinの回数を設定する。ここでは、以下の通りにした。その上で、mtc.model( )関数を実行する。このステップはかなり時間がかかる。なお、バーインとMCMCの回数はそれぞれ50000、100000程度に増やして最終結果としてもいいであろう。MCMCが終了したら、結果のサマリーを出力する。

```
〒
###Run MCMC for the model with JAGS via rjags.
n.adapt=burn-in
burnin=10000
cycl=50000
thn=1
res=mtc.run(model, sampler=NA, n.adapt=burnin, n.iter=cycl,thin=thn)
summary(res)
```

実行中は、図10のように、+または*の表示が増加していき、MCMCが終了すると100%と表示される。Observed stochastic nodesは50となっており、治療アームの総数に一致している。

MCMCが終了したら、summary(res)を実行すると、コンソールに図11のように結果が出力される。

次に、以下のスクリプトを実行し、Forest plotを出力させる（図12）。必要に応じて、plot(res)の実行で、MCMCのTraceとログオッズ比の分布をグラフで表示することができるが、Traceの表示には非常に時間がかかり、あまり実用的ではない。

```
dev.new();forest(res)
#dev.new();plot(res)
```

次に、順位の解析結果をコンソールに出力し（図13）、Rankogramをプロットする（図14）。変数rank.pの計算は効果指標の値が大きい方が望ましい効

```
> res=mtc.run(model, sampler=NA, n.adapt=burnin, n.iter=cycl,thin=thn)
Compiling model graph
   Resolving undeclared variables
   Allocating nodes
Graph information:
   Observed stochastic nodes: 50
   Unobserved stochastic nodes: 54
   Total graph size: 1076

Initializing model

  |++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++| 100%
  |**************************************************| 100%
```

図 10　gemtc で MCMC 実行中の表示

```
> summary(res)

Results on the Log Odds Ratio scale

Iterations = 10001:60000
Thinning interval = 1
Number of chains = 4
Sample size per chain = 50000

1. Empirical mean and standard deviation for each variable,
   plus standard error of the mean:

        Mean     SD  Naive SE Time-series SE
d.A.B 0.4946 0.4053 0.0009063       0.001650
d.A.C 0.8413 0.2413 0.0005395       0.001288
d.A.D 1.1038 0.4419 0.0009880       0.002243
sd.d  0.8467 0.1874 0.0004191       0.001529

2. Quantiles for each variable:

         2.5%    25%    50%    75% 97.5%
d.A.B -0.2896 0.2291 0.4884 0.7529 1.317
d.A.C  0.3851 0.6809 0.8341 0.9932 1.341
d.A.D  0.2590 0.8099 1.0937 1.3853 2.008
sd.d   0.5506 0.7136 0.8225 0.9538 1.279

-- Model fit (residual deviance):

    Dbar       pD      DIC
54.05528 43.94445 97.99973

50 data points, ratio 1.081, I^2 = 9%
```

図 11　Smoking cessation の解析結果

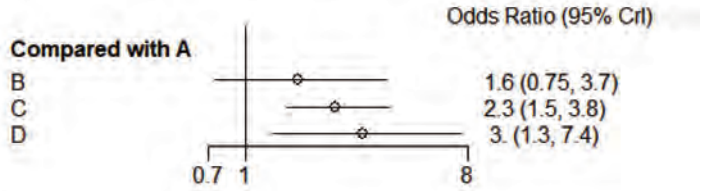


図 12　Forest plot

```
> rank.p=rank.probability(res,preferredDirection=1,covariate=NA)
> print(rank.p)
Rank probability; preferred direction = 1
       [,1]     [,2]     [,3]     [,4]
A 0.000030 0.002265 0.105390 0.892315
B 0.058115 0.178120 0.660630 0.103135
C 0.233275 0.596800 0.169735 0.000190
D 0.708580 0.222815 0.064245 0.004360
> dev.new();plot(rank.p)
```

図 13　順位のデータ

果の場合は、今回の例のように上の行を実行させ、値が小さい方が望ましい効果の場合は、下の行を実行させる。行頭に#を置くと、その行はコメントとみなされ実行されないので、目的に応じて書き換える。

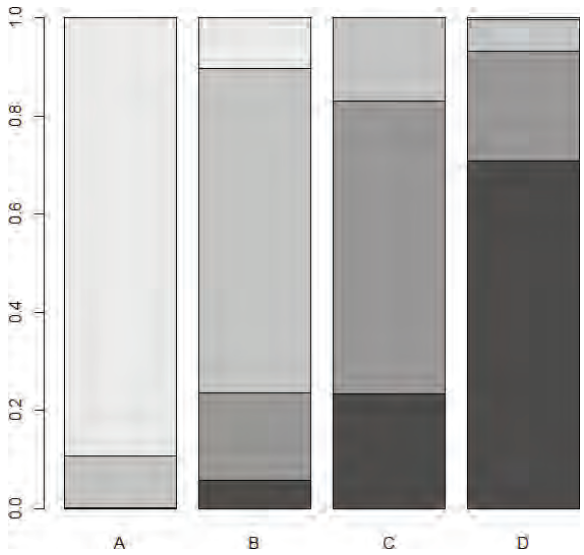


図 14　Rankogram

```
###Ranking of treatments.
rank.p=rank.probability(res,preferredDirection=1,covariate=NA)      #A higher value is preferebale.
#rank.p=rank.probability(res,preferredDirection=-1,covariate=NA)      #A lower value is preferebale.
print(rank.p)
dev.new();plot(rank.p)
```

順位については、Salanti GらのSurface under the cumulative ranking (SUCRA) score[13] も理解が容易で、順位の判定に役立つ。SUCRAは各治療について1位からの順位の確率を累積値としてグラフ化するもので、図15に例を示す。縦軸は累積確率、横軸は順位で、順位の値が大きくなるにしたがって、右上へ延びる形になる。曲線下の面積が大きいほど順位が上になり、一つの順位になる確率だけでなく、視覚的に全体として、順位が上になる確率を判定しやすい。この例では、治療Dが最善であると判断できるであろう。

次に、各ペアでのオッズ比の対数と95%確信区間のデータをコンソールに出力する（図16）。自然対数の値なので、オッズ比はexp( )で得られる。

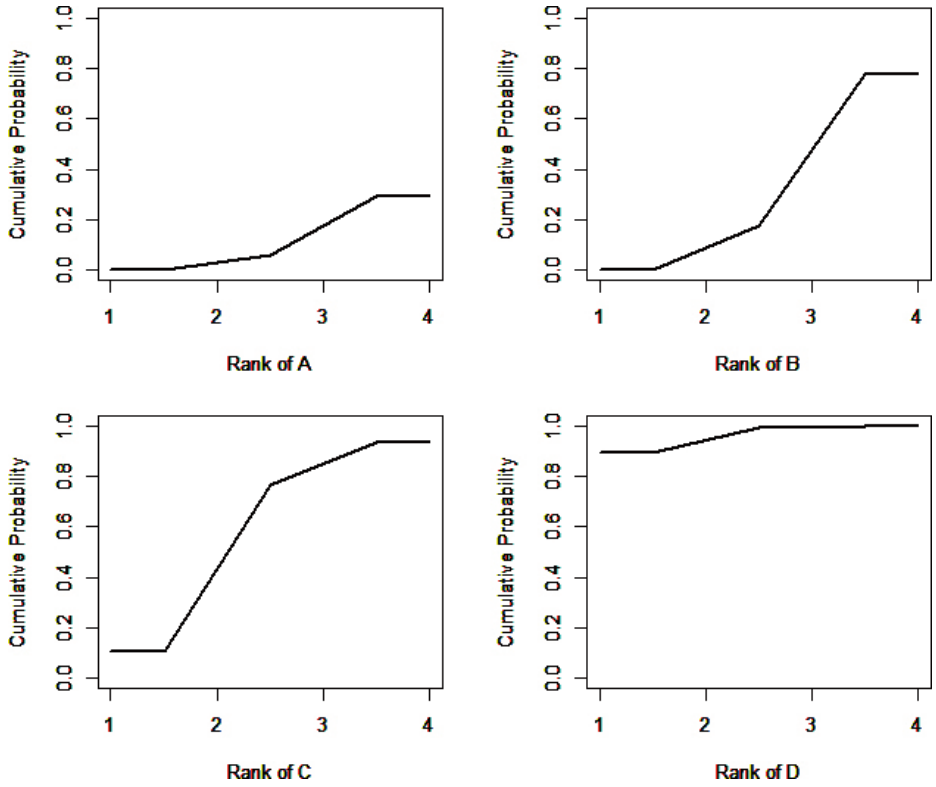


図 15　SUCRA プロット

```
> relative.e=relative.effect.table(res,covariate=NA)
> print(relative.e)
Log Odds Ratio (95% CrI)

            A                0.4881 (-0.2896, 1.303)   0.8275 (0.3855, 1.332)     1.089 (0.2648, 1.998)
-0.4881 (-1.303, 0.2896)                B                0.3411 (-0.4722, 1.174)    0.6005 (-0.339, 1.59)
-0.8275 (-1.332, -0.3855) -0.3411 (-1.174, 0.4722)                C                0.2602 (-0.5456, 1.099)
-1.089 (-1.998, -0.2648)   -0.6005 (-1.59, 0.339)   -0.2602 (-1.099, 0.5456)                D
```

図 16　ペアでのオッズ比の対数

```
###Log Odds Ratio between pairs.
relative.e=relative.effect.table(res,covariate=NA)
print(relative.e)
```

Deviance Information Criterion (DIC)などの結果の出力を図17に示す。一般に、DICの値が小さいモデルの方が適合性が高いとされており、複数のモデルを比較する場合は検討が必要な指標である。

```
gelman.diag(res)
mtc.deviance(res)
res$deviance      #Dbar, pD, DIC, etc.
```

```
> res$deviance#Dbar, pD, DIC
$Dbar
[1] 54.09384

$pD
[1] 43.88493

$DIC
[1] 97.97877

$`data points`
[1] 50
```

図17　DIC その他モデルの適合性の指標

Node-splitting analysisによる直接比較と間接比較の比較

以上で、通常のネットワークメタアナリシスは終了であるが、ネットワークメタアナリシスでは間接比較と直接比較の間の乖離がどの程度かをチェックすることが必要と考える研究者が多い。エビデンスの確実性の評価の際には、ペアごとに直接比較のメタアナリシスの結果と間接比較のメタアナリシスの結果を比べて、乖離がある場合、直接比較の結果だけを用いることも示唆されている。ネットワークメタアナリシスの各ペアの効果指標の統合値は直接比較と間接比較の統合値であり、ペアによって直接比較だけ、間接比較だけ、両者のデータが用いられる場合とさまざまである。しかし、ネットワークグラフからどこに間接比較のデータが用いられているかを判断するのは容易ではない。そこで、自動的にそれを判定し、ネットワークメタアナリシスの統合値、直接比較の統合値、間接比較の統合値、それらの有意差検定を各ペア比較について行う方法として、Node-splitting methodが開発された。gemtcではそれが実装されている。

以下のスクリプトを実行する。関数mtc.nodesplit( )でMCMCが実行されるが、上記の単独での実行に比べ、かなり時間がかかる。

```
#Node-splitting analysis:
res.ns=mtc.nodesplit(netw,likelihood=lh, link=lk,
linearModel="random",n.adapt=burnin,n.iter=cycl,thin=thn)
#dev.new();plot(res.ns)
summary.ns=summary(res.ns)
summary.ns
dev.new();plot(summary.ns)
```

結果は、コンソールには図18のように、プロットは図19のように出力される。

```
> summary.ns
Node-splitting analysis of inconsistency
========================================

   comparison  p.value CrI
1  d.A.B       0.66765
2  -> direct           0.35 (-0.74, 1.4)
3  -> indirect         0.69 (-0.53,  2.)
4  -> network          0.49 (-0.28, 1.3)
5  d.A.C       0.76299
6  -> direct           0.82 (0.35, 1.4)
7  -> indirect         1.0 (-0.36, 2.6)
8  -> network          0.83 (0.38, 1.3)
9  d.A.D       0.73753
10 -> direct           1.4 (-0.17, 3.2)
11 -> indirect         1.1 (-0.0035, 2.2)
12 -> network          1.1 (0.26, 2.0)
13 d.B.C       0.43141
14 -> direct           -0.074 (-1.5, 1.4)
15 -> indirect         0.61 (-0.48, 1.7)
16 -> network          0.34 (-0.47, 1.2)
17 d.B.D       0.92892
18 -> direct           0.65 (-0.78, 2.1)
19 -> indirect         0.56 (-0.88, 2.1)
20 -> network          0.60 (-0.34, 1.6)
21 d.C.D       0.08005
22 -> direct           -0.090 (-1.1, 0.93)
23 -> indirect         1.7 (-0.053, 3.8)
```

図18　Node-splitting analysis の結果

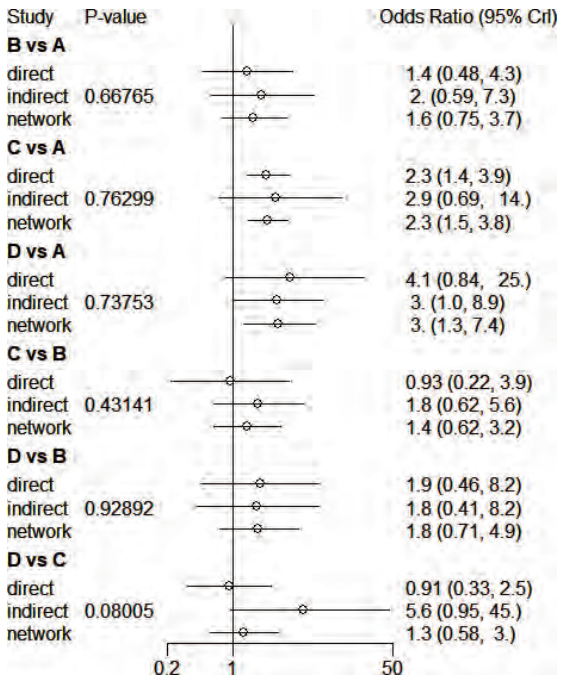


図19　Node-splitting analysis の結果のプロット
直接比較、間接比較、これら2つの比較のP値、ネットワークメタアナリシスの結果が表示される。

この結果からは、治療DとCの比較において、直接比較と間接比較の乖離が疑われ、いわゆるインコヒレンスIncoherenceの存在が疑われるが有意とは言えないことがわかる。

以上述べたように、gemtcはNode-splitting analysisを実装しているので、インコヒレンスの評価に有用である。

pcnetmetaによるアームベースモデルのネットワークメタアナリシス

pcnetmetはRからrjagsを介してJAGSを動かす点では、gemtcと同じである。用いられているメタアナリシスのモデルはアームベースモデルであり、Zhang J 2014年のモデルと全く同じである。gemtcと比べると、各群の絶対リスクAbsolute riskが直接求められることが大きな特徴である。

各研究内で比較される治療間の相関の取り扱いについて、いくつかのモデルを指定できるようになっている。ここでは、一番汎用性があると考えられる、相関がそれぞれ異なる値を想定したモデルを指定している。図2に示すS_kの分散共分散行列で表される値に対応する。nma.ab.bin( )関数内のmodel引数に"het_cor"を設定する。

まず、library( )関数を用いて、pcnetmetaとtcltk2を読み込ませる。

```
###----------------###
###pcnetmeta for arm-based network meta-analysis###
library(pcnetmeta)
library("tcltk2")
```

次に、ワーキングディレクトリを結果のファイルを保存するフォルダのため設定する。新規フォルダを作成することもできるし、既存のファルダを指定することもできるのはすでに述べたとおりである。

```
###Setting the working directory.
#Set a folder to save files.
paths=tk_choose.dir(default="",caption="#1 Select a folder to save data files")
paths=paste(paths,"/",sep="")
setwd(paths)
```

pcnetmetaにもデータセットとしてsmokingが付属しているので、それを使用できる状態にするため、pcnetmetaの場合は、次のスクリプトを実行する。これで、変数exdatに解析用のデータが格納された。それをwrite.csv( )関数でCSVファイルとして保存しておく。

```
###Use smoke cessation data.
data("smoke")
exdat=smoke
write.csv(exdat,"smoking_cessation_pcnetmet.csv",row.names=FALSE)
```

保存したCSVファイルを開いて、変数exdatに格納する場合は、次のスクリプトを実行する。

```
#Open a csv file and read it into exdat.
filnam=tclvalue(tkgetOpenFile(initialfile="",filetypes="{{CSV Files} {.csv}} {{All files} *}"));if(filnam!=""){exdat=read.csv(filnam)}
```

また、Excelで用意したデータをクリップボード経由で読み込ませる場合は、Excelで必要なデータ範囲を選択してコピー操作を行った後、Rで次のスクリプトを実行する。

```
#or
#Read data via clipboard. Remove the head # to use this line.
#exdat=read.delim("clipboard",sep="¥t",header=TRUE)
```

pcnetmetaに付属するsmokingのデータの形式を、図20に示す。gemtcと同じデータで、一つのアームのデータが1行となっているが、ラベルがgemtcとは異なり、研究IDがs.id、治療IDがt.id、イベント生起例数（1年後に禁煙している人数）がr、症例数がnとなっている。自分で解析用のデータを用意する場合は、このような形式、ラベルとする。

	A	B	C	D
1	s.id	t.id	r	n
2	1	1	9	140
3	1	3	23	140
4	1	4	10	138
5	2	2	11	78
6	2	3	12	85
7	2	4	29	170

図 20　pcnetmeta 用のデータ形式

次に、ネットワークグラフを作成するため、治療の名称を設定する。名称は任意であるが、ここでは、NE, SH, IC, GC とした。NC は No Contact、SH は Self Help、IC は Individual Counselling、GC は Group Counsellingである。gemtcのA, B, C,Dに相当する。

```
#Set the names of treatments and the reference treatment name.
tx.name=c("NC", "SH", "IC", "GC")
cont="NC"
```

次に、ネットワークグラフを作成し、プロットするとともに、PDFファイルとして保存する。

```
#Set title and study name, and make a network geometry plot.
title="Smoking Cessation"
stnam="smoke_pcnm"
nma.networkplot(s.id=s.id, t.id=t.id, data=exdat, trtname =tx.name,title = title)
#nma.networkplot(s.id=s.id, t.id=t.id, data=exdat, alphabetic=TRUE, title = title)
#Save the geometry plot in a pdf file.
filpdf=paste("net_plot_",stnam,".pdf",sep="")
pdf(filpdf)      #File name to save plots in a PDF file.
```

```
nma.networkplot(s.id=s.id, t.id=t.id, data=exdat,
trtname =tx.name, title = title)
#nma.networkplot(s.id=s.id,  t.id=t.id,  data=exdat,
title = title)
dev.off()
```

得られたネットワークグラフを図21に示す。titleに設定した文字列がタイトル部分に表示される。各治療間の関係は図9と同じであるが、位置が異なる。ネットワークグラフは同じデータであっても、異なる形を作りうる。

次に、MCMCを走らせる。バーンインを10000回、MCMCを50000回に設定し、modelは"het_cor"すなわちHeterogeneous correlationsとする。結果は変数exdat.outに格納される。param引数に記録する変数nodeを設定している。

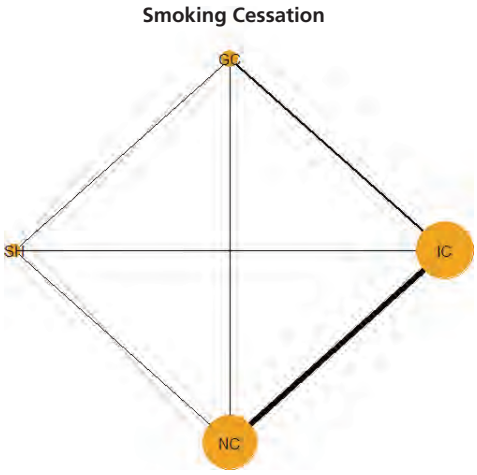


図21　pcnetmetaによるネットワークグラフ

```
#Run MCMC: burn-in 10000, MCMC 50000.
burnin=10000
cycl=50000
thn=1
modelnam="het_cor"      #The default model for
the variance-covariance matrix.
#modelnam="hom_eqcor"
#---Run MCMC. This process takes time.
set.seed(12345)
exdat.out = nma.ab.bin(s.id, t.id, r, n, data = exdat,
trtname = tx.name,
param = c ("AR", "OR", "RR", "LOR", "LRR", "RD",
"rank.prob"),
model = modelnam, higher.better = TRUE, digits = 3,
n.adapt = burnin, n.iter = cycl, n.thin = thn,
conv.diag = TRUE,
dic = TRUE, trace = "OR", postdens = TRUE)
```

MCMCにはかなりの時間がかかるが、進行中は図22のように+および*が少しずつ伸びてていく。一般的にアームベースモデルの方が実行に時間がかかる。

MCMCが終了したら、結果を出力する。まずは、コンソールに出力するため、以下のスクリプトを実行する。

```
#---
#Print out the results to console.
print(exdat.out$model)
print(exdat.out$AbsoluteRisk)
print("Odds Ratio")
print(exdat.out$OddsRatio)
print("Risk Ratio")
print(exdat.out$RelativeRisk)
```

```
> modelnam="het_cor"#The default model for the variance-covariance matrix.
> set.seed(12345)
> exdat.out <- nma.ab.bin(s.id, t.id, r, n, data = exdat, trtname = tx.name,
+ param = c("AR", "OR", "RR", "LOR", "LRR", "RD", "rank.prob"),
+ model = modelnam, higher.better = TRUE, digits = 3,
+ n.adapt = burnin, n.iter = cycl, n.thin = thn, conv.diag = TRUE,
+ dic = TRUE, trace = "OR", postdens = TRUE)
Start running MCMC...
Compiling model graph
   Resolving undeclared variables
   Allocating nodes
Graph information:
   Observed stochastic nodes: 50
   Unobserved stochastic nodes: 29
   Total graph size: 553

Initializing model

  |++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++| 100%
  |**************************************************| 100%
  |**************************************************| 100%
Start calculating MCMC convergence diagnostic statistics...
Start calculating deviance information criterion statistics...
  |**************************************************| 100%
Start saving trace plots...
Start saving posterior density plot for absolute risk...
```

図22　pcnetmetaでMCMC進行中のコンソールへの出力

```
print("Risk Difference")
print(exdat.out$RiskDifference)
print(exdat.out$TrtRankProb)
print(exdat.out$DIC)
```

かなりの量のデータが出力される。その一部を図23に示す。オッズ比の部分を見るとわかるように、すべてのペアの比較で、一方が対照の場合ともう一方が対照の場合の2種類の計算結果が表形式で提示されている。また、exdat.out$AbsoluteRiskの部分を見ると、MeanとSDおよび、Medianと95%確信区間が提示されている。

次に、テキストファイルとして結果を出力する。xxx_results.txtというファイル名（任意のファイル名で拡張子はtxt）で最初に設定したフォルダすなわちワーキングディレクトリに保存される。

```
#Save the results as a text file.
resfilnam=paste(title,"_results.txt",sep=" ")
#Set the file name (xxx.txt)
sink(resfilnam)
print(exdat.out$model)
print(exdat.out$AbsoluteRisk)
print("Odds Ratio")
print(exdat.out$OddsRatio)
print("Risk Ratio")
print(exdat.out$RelativeRisk)
print("Risk Difference")
print(exdat.out$RiskDifference)
print(exdat.out$TrtRankProb)
print(exdat.out$DIC)
sink()
```

そして、以下のスクリプトで、Absolute Riskのグラフ、オッズ比の統合値と95%確信区間のグラフ（図24）、RankogramをPDFファイル（図25）として保存する。

```
#Save plots as a PDF file.
filpdf=paste(title,"_rank.pdf",sep=" ")  #File name to save plots in a PDF file.
absolute.plot(exdat.out,width = 5, height = 1.5)
contrast.plot(exdat.out, reference = cont, width = 5, height = 1.5)
pdf(filpdf)
rank.prob(exdat.out, cex.axis = 2, cex.lab = 2)
dev.off()
############################
```

```
> #Print out the results to console.
> print(exdat.out$model)
[1] "Binomial likelihood with probit link."
> print(exdat.out$AbsoluteRisk)
$Mean_SD
   Mean (SD)
NC 0.083 (0.014)
SH 0.165 (0.052)
IC 0.184 (0.026)
GC 0.228 (0.061)

$Median_CI
   Median (95% CI)
NC 0.082 (0.058, 0.115)
SH 0.158 (0.083, 0.285)
IC 0.181 (0.137, 0.241)
GC 0.221 (0.126, 0.366)

> print("Odds Ratio")
[1] "Odds Ratio"
> print(exdat.out$OddsRatio)
$Mean_SD
   NC             SH             IC             GC
NC --             0.515 (0.222) 0.413 (0.105) 0.337 (0.139)
SH 2.310 (1.030) --             0.918 (0.377) 0.748 (0.407)
IC 2.580 (0.645) 1.280 (0.547) --             0.840 (0.343)
GC 3.480 (1.510) 1.720 (0.903) 1.390 (0.573) --

$Median_CI
   NC                   SH                     IC
NC --                   0.473 (0.207, 1.060) 0.400 (0.247, 0.648)
SH 2.110 (0.942, 4.820) --                   0.848 (0.383, 1.840)
IC 2.500 (1.540, 4.050) 1.180 (0.543, 2.610) --
GC 3.200 (1.470, 7.120) 1.520 (0.571, 4.030) 1.280 (0.595, 2.780)
   GC
NC 0.312 (0.141, 0.678)
SH 0.660 (0.248, 1.750)
IC 0.780 (0.360, 1.680)
GC --
```

図23　pcnetmetによる解析結果のコンソールへの出力（一部）

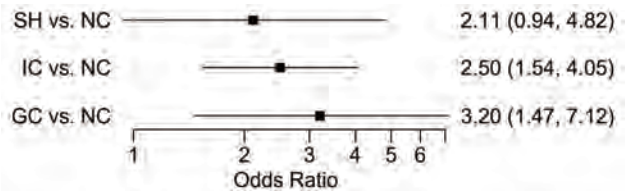


図 24　オッズ比の統合値と 95%確信区間
gemtc の場合とほとんど同じ値となっている

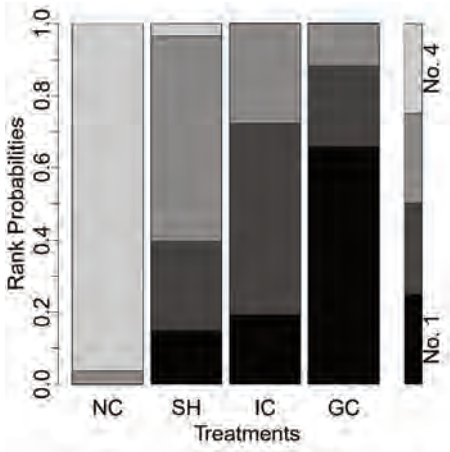


図 25　Rankogram

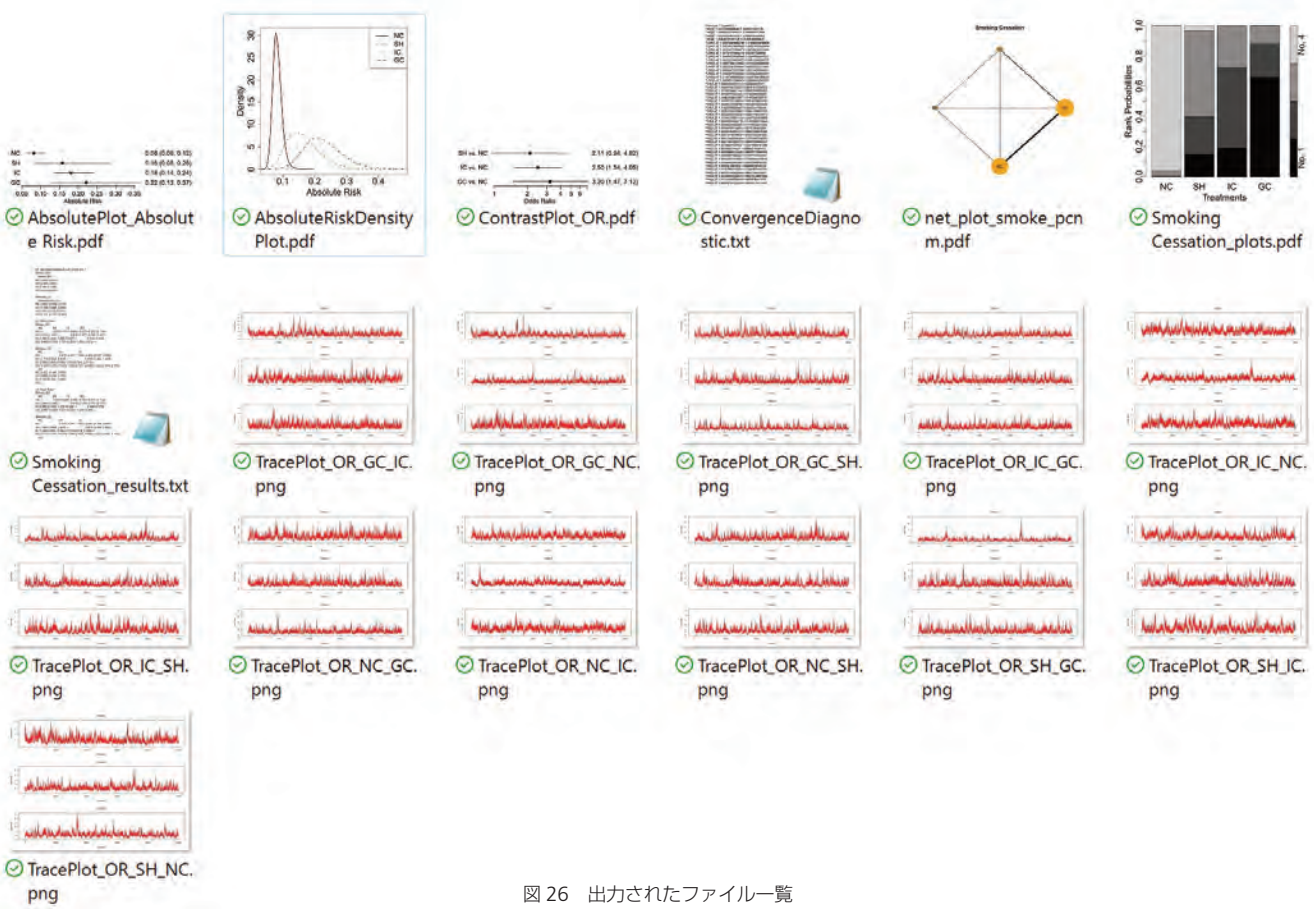


図 26　出力されたファイル一覧

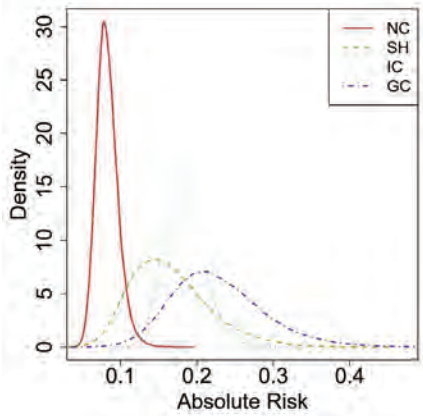


図 27　Absolute Risk の分布図

これら以外にワーキングディレクトリにはさまざまなファイルが保存される（図26）。Absolute Riskの分布図（図 27）、Trace プロットの PNG ファイル、Convergence Diagnostic textファイルも保存されている。これらは、上記のnma.ab.bin( )関数でconv.diag = TRUE, dic = TRUE, trace = "OR", postdens = TRUE と設定したためである。

なお、連続変数アウトカムの場合のスクリプトは以下の通りである。

```
###----------------###
#For continuous outcomes.
#Run MCMC: burn-in 10000, MCMC 50000.
burnin=10000
cycl=50000
thn=1
modelnam="het_cor"      #The default model for the variance-covariance matrix.
#modelnam="hom_eqcor"
exdat.out = nma.ab.cont(s.id, t.id, mean, sd, n, data = exdat,
model = modelnam, prior.type = "unif", digits = 3, n.adapt = burnin,
n.iter = cycl, n.thin = 1, conv.diag = TRUE, trace = "mu",
postdens = TRUE)
exdat.out$TrtEffect$Median_CI
exdat.out$EffectDiff$Median_CI
############################
```

今後の展開

gemtcとpcnetmetaはネットワークメタアナリシスの実行を大いに手助けすることになり、ネットワークメタアナリシスはPCでだれでもできるような状況になりつつある。今後ネットワークメタアナリシスを用いた研究発表は増加すると考えられる。

しかし、ネットワークメタアナリシスが多数の治療法を同時に比較して、順位付けできることが強調される傾向があるが、ペア比較の通常のメタアナリシスと同じようにさまざまなバイアスや非直接性の影響を受ける。たとえば、最近のMunkholm Kらの抗うつ薬に関するネットワークメタアナリシスの論文は、各研究のバイアスの評価にCochrane risk of bias tool[15]を用い、またエビデンス総体の確実性をGrading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation（GRADE）アプローチ[16, 17]を用いて評価した結果、Cipriani Aらの論文[18]と異なり、大うつ病における抗うつ薬に否定的な結果を示している。

また、モデルの選択は重要なポイントであるが、コントラストベースモデルとアームベースモデルの結果は大きく相違することはなさそうである。アームベースモデルでは、各群の絶対リスクと標準誤差を直接算出できるので、第49回と第50回で報告したMulti-Criteria Decision Analysisへ直接データを供給することができる可能性が高い。

アームベースモデルでは、単一群試験やコホート研究や疾患レジストリーの一つの群のデータをランダム化比較試験の各アームのデータに取り込む手法も開発されており[19]、今後Real worldでの効果をより直接的に示すことができるようになるかもしれない。また、Individual patient dataを用いるネットワークメタアナリシスの手法も報告されている[20]。ビッグデータから直接メタアナリシスを行って、さまざまな治療法のEffectivenessをほぼリアルタイムでアップデートすることも可能になるかもしれない。

最後に、RのさまざまなパッケージのスクリプトあるいはプログラムはGitHub[21]に掲載されており、自由に見ることができる。たとえば、pcnetmetaの今回用いたJAGS用のコードはRのスクリプトとしては出てこないが、MCMCを実行するプログラムとして用意されており、裏で動いてる。そのウェブサイト[22]からRのフォルダを開くとmodel.binary.het.cor.Rというファイルに記述されている。これをZhang JらのOpenBUGS用のコードと比較するとほぼ同じであった。さまざまなRのスクリプトを学ぶのにGitHubは有用なサイトである。

今回のスクリプトはZIPファイルとしてhttp://zanet.biz/med/dl/imic/imic-52.zipからダウンロードできるようにした。

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) https://cran.r-project.org/web/packages/BRugs/
4) https://cran.r-project.org/web/packages/gemtc/index.html
5) 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.
6) https://cran.r-project.org/web/packages/pcnetmeta/index.html
7) White IR, Turner RM, Karahalios A, Salanti G. A comparison of arm-based and contrast-based models for network meta-analysis. *Stat Med*. 2019;38(27):5197–5213. doi:10.1002/sim.8360. PMID: 31583750
8) 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
9) Hawkins N, Scott DA, Woods B: 'Arm-based' parameterization for network meta-analysis. Res Synth Methods 2016;7:306-13. PMID: 26610409
10) 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

11) https://cran.r-project.org/web/packages/rjags/index.html
12) http://mcmc-jags.sourceforge.net/
13) Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP: Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. J Clin Epidemiol 2011;64:163-71. PMID: 20688472
14) Munkholm K, Paludan-Müller AS, Boesen K: Considering the methodological limitations in the evidence base of antidepressants for depression: a reanalysis of a network meta-analysis. BMJ Open 2019;9:e024886. PMID: 31248914
15) https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool
16) GRADE working group web site: https://www.gradeworkinggroup.org/
17) Minds Tokyo GRADE Center： https://minds.jcqhc.or.jp/s/developer_grade
18) Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR: Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2018;391:1357-1366. PMID: 29477251
19) Zhang J, Ko CW, Nie L, Chen Y, Tiwari R: Bayesian hierarchical methods for meta-analysis combining randomized-controlled and single-arm studies. Stat Methods Med Res 2019;28:1293-1310. PMID: 29433407
20) Hong H, Fu H, Price KL, Carlin BP: Incorporation of individual-patient data in network meta-analysis for multiple continuous endpoints, with application to diabetes treatment. Stat Med 2015;34:2794-819. PMID: 25924975
21) https://github.com/
22) https://github.com/cran/pcnetmeta

この人・この研究

柳谷 耕太 先生

やなぎたに　こうた先生

Kota Yanagitani

Profile

現職

九州大学生体防御医学研究所炎症制御学分野 准教授

経歴

2003年3月　静岡大学理学部生物地球環境科学科　卒業
2005年3月　奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科修士課程 修了
2009年3月　奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科博士課程 修了、博士（バイオサイエンス）
2009年4月 – 2011年3月　奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科 動物細胞工学分野 GCOE-SPD
2011年4月 – 2013年2月　奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科 動物細胞工学分野 特任助教
2013年3月 – 2016年2月　MRC分子生物学研究所（Ramanujan S. Hegde研究室）博士研究員
2013年3月 – 2015年2月　日本学術振興会 海外特別研究員
2015年3月 – 2016年2月　上原記念生命科学財団 リサーチフェロー
2016年4月 – 2018年3月　国際電気通信基礎技術研究所佐藤匠徳特別研究所 主任研究員
2016年4月 – 2018年3月　ERATO 佐藤ライブ予測制御プロジェクト　グループリーダー
2018年4月 – 2019年3月　奈良先端科学技術大学院大学研究推進機構河野特任研究プロジェクト 博士研究員
2019年4月 – 現在　九州大学生体防御医学研究所炎症制御学分野　准教授（現職）

細胞はいかにして異常なタンパク質に対処するのか？

異常なタンパク質はどのように扱われるのか？

生きているというのはどのようなことなのでしょうか？ミクロの視点では、それは、様々な生化学的な反応が秩序だって起こることだと考えることができます。この生化学反応を操る主役はタンパク質です。タンパク質は、性質が違う20種類のアミノ酸がつながった一本のひものような状態で作られますが、その後、折りたたまれて、3次元の決まったかたちを取って、働けるようになります。この折りたたまれる過程はなかなかの曲者で、タンパク質の種類によっては、簡単に折りたたまれるものもあれば、そうでないものも幅広く存在しています。うまく折りたたまれなかったタンパク質は異常タンパク質と呼ばれたりもしますが、この異常タンパク質、ただの出来損ないというだけでなく、時に集まって、細胞に悪影響を及ぼし、殺してしまうことさえあるのです。それなので、異常タンパク質を細胞の中から見つけて、治す、または、処分することは、生命体を維持するのにとても大切であると考えられています。わたしはこれまでの研究で、異常タンパク質を見つけて壊すタンパク質の研究と、異常タンパク質が細胞の中にたまった時に、異常タンパク質を処理する因子群を増やして対処する細胞応答について研究してきました。このエッセイでは、この研究の流れを中心に、研究にまつわるエトセトラをお伝えしたいと思います。

幻の酵素「メガロフォスファターゼ」

私の研究は学部4年生に配属された研究室で始まりました。そこでは、アフリカツメガエルの卵母細胞に存在する巨大な脱リン酸化酵素「メガロフォスファターゼ」を精製して同定することを研究テーマとしていました。このメガロフォスファターゼは、精製の過程で活性が消失してしまい、結局、同定は出来なかったのですが、この経験から、タンパク質を扱う難しさを実感しました。こんな経験の中で私は、ふと、細胞はこのように繊細なタンパク質をどのように扱っているのかに興味を覚えるようになりました。そこで、修士・

博士課程は、異常タンパク質の蓄積が引き起こす細胞応答を研究していた、奈良先端大学の河野憲二教授の研究室にお世話になることにしました。

異常タンパク質が引き起こす細胞応答

河野研の研究対象は、具体的には、小胞体と呼ばれる細胞小器官に異常タンパク質がたまった場合に起こる細胞応答で、小胞体ストレス応答と呼ばれるものです（小胞体に異常タンパク質がたまることを小胞体ストレスと呼びます）。小胞体は、細胞の外に分泌されるタンパク質が作られる場所で、脂質でできた膜で覆われた、細胞の中にある袋のようなものです。以前の研究で、この小胞体に異常タンパク質がたまる状況では、その情報が小胞体から核に伝わって、異常タンパク質を処分する因子群の合成が盛んになることが知られていました。つまり、何らかの因子が小胞体ストレスを感知して、それを核に伝える仕組みが存在するということです（Ron & Walter, Nat Rev Mol Cell Biol, 2007）。

私が河野研に参画したころには、この小胞体ストレス応答の動物細胞における二つのキープレーヤーが分かり始めたころで、この研究領域は大いに注目を集めていました（Mori, Traffic, 2003）。その一つはXBP1という転写因子なのですが、このXBP1のmRNAには余分な配列（イントロン）が真ん中に挿入されており（前駆体型と呼びます）、そのままでは、このmRNAから合成されたタンパク質は転写因子として働きません。もう一つのキープレーヤーは、小胞体膜に突き刺さったIRE1というタンパク質で、小胞体ストレスを感知して活性化します。活性化したIRE1はXBP1 mRNAのイントロンを切り抜きます。そうすると、このXBP1 mRNA（成熟型と呼びます）からは転写因子が作られるようになります。この転写因子は、小胞体の異常タンパク質を処分するタンパク質の量を増加させて、小胞体ストレスを解消します（図1）。私の研究では、この二つのキープレーヤーがどのように出会うのかという点に着目しました。

「僕たちの出会いは運命だった」と仮説をたてる

このプロジェクトを始める前には、その出会いに何か特別な仕掛けがあるのか、それとも、自由拡散で出会うのかを論理的に推定することは難しい状況でした。それなので、「XBP1 前駆体型mRNAとIRE1が効率よく出会うための仕組みがある」という仮説を、とりあえず立てて、その検証をすることにしたのです。もし、両者が出会うための仕組みがあるのであれば、XBP1 前駆体型mRNAはIRE1が分布する小胞体膜に連れてこられているかもしれません。そこで、この可能性を検証してみると、期待通り、XBP1 前駆体型mRNAは小胞体膜に分布していました。この時、もしかしたら何か起こるかもしれないと思い、細胞に小胞体ストレスを起こさせて、XBP1成熟型mRNAを作らせると、なんと、この成熟型は小胞体膜に分布しませんでした。この結果は、前駆体型にあって成熟型にはない特徴が、XBP1 前駆体型mRNAを小胞体膜に局在化させることを、強烈に訴えかけていました。そこで、そのような観点で研究を進めたところ、XBP1 前駆体型mRNAから作られるタンパク質が、合成途中の新生ポリペプチド鎖の状態で、XBP1 前駆体型mRNAを小胞体膜まで連れてくることが明らかになったのです。XBP1前駆体mRNAから作られるタンパク質は働きがはっきりせず、一見、無駄なもののようでしたが、XBP1前駆体mRNAを小胞体につなぎとめて、IRE1からの情報を伝えやすくしていたのですね（図1; Yanagitani et al., Mol Cell, 2009）。

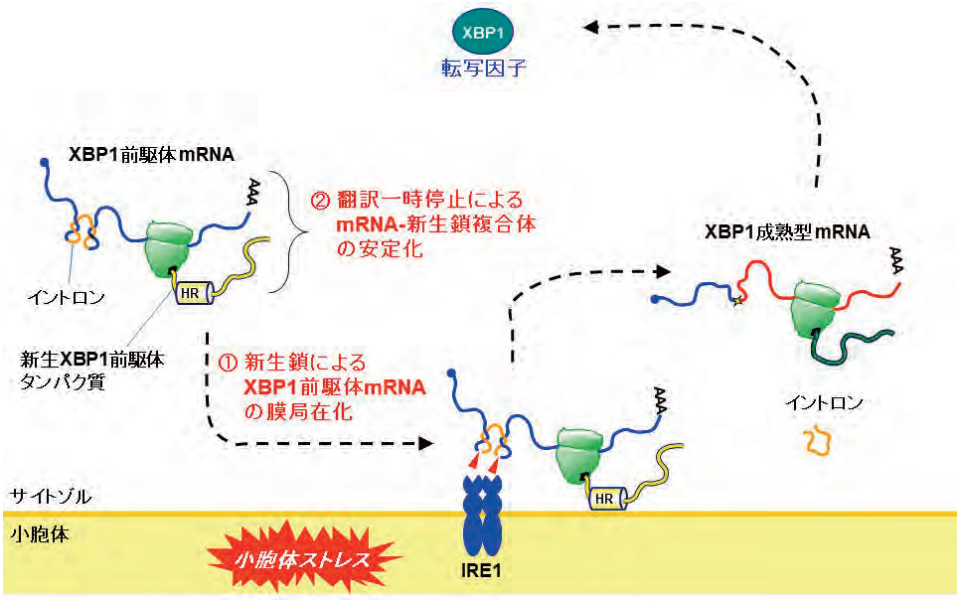


図1　小胞体ストレスと核に伝えるメカニズム

モデルの弱点が新たな発見を導く

この研究成果を学会で発表すると、毎回、同じ質問をされました。それは、翻訳中の新生ポリペプチド鎖の状態は、一般的には短い一過的なもので、そんな状態で、XBP1前駆体mRNAが小胞体につなぎ留められているとは考えにくいのではないか、といったものでした。確かに、その疑念は真っ当なもので、私も、何か特別な仕掛けがあるのだろうかと思いをめぐらせました。そこで思いついたのは、新生ポリペプチド鎖の状態が、“一般的には”、短いものであるのであれば、その状態を長引かせる何か特別な仕掛けがあるのではないかという思いでした。もし、タンパク質の合成が途中で止まっていた場合、そのC末端にはtRNAが共有結合しています。それなので、タンパク質の合成の停止はその存在を検出できれば良いということになります。そこで、これまでに取得したデータを目の皿のようにして見てみると、うっすらではありますが、XBP1前駆体タンパク質のC末端付近で合成停止が起こったような痕跡があったのでした。この“発見”に気をよくして、「XBP1前駆体タンパク質の合成は停止する」という仮説を立てて検証することにしました。詳細は省きますが、実験条件を最適化して、合成途中のタンパク質とtRNAの共有結合が検出しやすい条件で、XBP1前駆体タンパク質の合成を調べてみると、合成の一時停止は、本当に起こっていました。その後の解析で、このXBP1前駆体タンパク質の合成の一時停止がXBP1前駆体mRNAの小胞体膜へのつなぎ止めに必要であることが分かりました。正直、この発見は、私自身でさえ、かなり驚いた結果で、なかば、あてずっぽな感覚で立てた仮説でも、サイエンスを進めることができることを経験できた、とても良い経験になりました（図1; Yanagitani et al., Science, 2011）。因みに、余談ですが、以前のデータでうっすら見えていた、XBP1前駆体タンパク質の合成停止を示唆していたものは、後の検証で、合成停止の証拠ではないことが分かったのでした。

アマチュア生化学者が本物に！？

私が所属した河野研は、細胞生物学が得意な研究室で、生化学は強くはなかったのですが、XBP1の研究では、必要に迫られて、生化学的な解析をしていました。しかし、自分の生化学者としての“アマチュア感”がどうしても払拭できず、どこかで本格的に勉強したいと考えていました。そんな時に、ちょうど留学に良い時期になり、イギリス、ケンブリッジにあるMRC分子生物学研究所でグループリーダーをしていたRamanujan Hegde博士の研究室に、学術振興会海外特別研究員として、勤務することになりました。Hegde博士はウサギ網状赤血球抽出液を元にした、in vitro翻訳システムを武器に、タンパク質の局在化に関する新たな因子を次々に同定していた若手PIで、彼の研究室は、生化学を学びたい私の目的にばっちりでした。河野研では、異常タンパク質が引き起こす細胞応答が呼び起こされる仕組みの研究をしていましたが、異常タンパク質を直接ハンドリングするタンパク質についても研究していたいと思いました。そこで、Hegde研では、哺乳動物細胞のサイトゾルにおいて、異常タンパク質を見つけて処理をする新たな因子を探すことにしました。紙面の都合上、途中の段階は省略しますが、この研究によって、サイトゾルで異常なタンパク質にしるしをつけて、分解させる因子UBE2Oを発見することが出来ました。タンパク質は、一つで働くものもあれば、複数のタンパク質が寄り集まって複合体を作って働くものもあります。UBE2Oは、複合体の構成因子（サブユニットと呼びます）でありながら、複合体に入れなかったみなしごサブユニットを異常タンパク質であると認識して、その分解を促していたのでした（図2; Yanagitani et al., Science, 2017）。

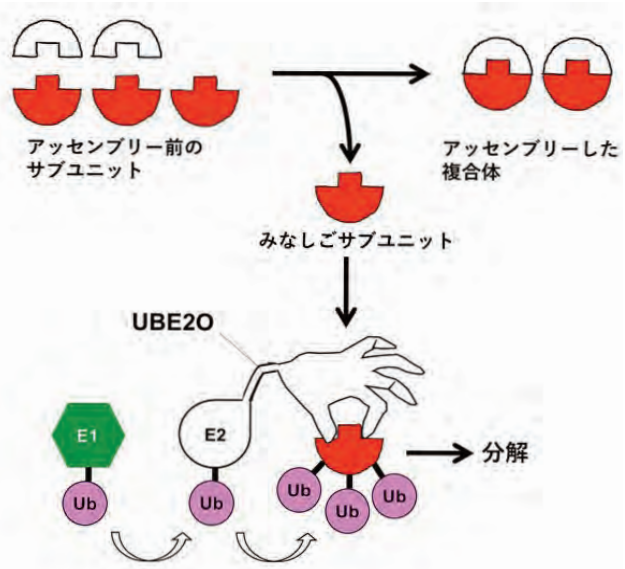


図2　UBE2Oによるみなしごタンパク質の分解

まだまだ語り足りませんが

このエッセイでは、私の研究における重要な局面についてお伝えできるように努めました。それが、あいみっくの読者の方々に、なんらかの形でお役に立つことがありましたら幸いです。私は、現在は、細胞におけるオルガネラ量の恒常性を司るシステムが、どのような原理で動いているのか、という疑問に答えるべく、研究をしています。興味をお持ちの方はご連絡していただけましたらと思います。

私の仕事

藤井 信栄
Nobue Fujii
立教大学司書課程兼任講師

1．1990年代の時代背景

1990年代で一番国民に影響があったのはバブルの崩壊でしょう。帰国の翌年1986年から始まったバブル景気が1991年に終わり、失われた10年或いは20年が始まりました。そして就職氷河期の始まりです。非正規雇用が増え、その問題は未だに解決していません。一旦非正規社員になると正社員になることが難しい傾向のある日本においては特に非正規社員になると正規社員に戻るのが難しい、まして非正規社員から始まると正規社員の職を得るのは非常に難しいというのは私自身が採用を行った経験からもよく分かります。

阪神淡路大震災、オウム真理教地下鉄サリン事件が1995年にありました。大震災は、その前の年の11月に初めて神戸に行っており、その綺麗な町並みを見たばかりでしたので、高速道路の倒壊や家々の惨状を見て、あの町並がなくなったのかと思い、地震の怖さを知りました（ただ、その後2011年に起きた東日本大震災を経験し、自分がそこにいる場合といない場合の精神的ストレスの大きさの違いが分かり、改めて西日本の方々の当時の辛さを思いました）。地下鉄サリン事件は夫と父が丸ノ内線を通勤に使っており、たまたま一つ前の電車に乗って行った為、無事でしたが、多くの犠牲者の方々の話を聞いて、他人事ではないショックを受けました。

テクノロジーの分野に目を向けると、まさにインターネットが爆発的に普及した時期です。初めてインターネットが出てきた時、研究者など情報交換をすることにより多くの利益を受ける人のためのものとのイメージがありましたが、あっという間に普及しました。私にとって少し残念なのは、その爆発の瞬間には情報関連の仕事をしておらず、間近でその変化を感じることができなかったことです。（表参照）

2．OTC部門への異動

研究開発計画部情報調査チームのリーダーをしていた時に注力していた事の一つは、このチームを会社に認めてもらうことでした。自分自身を広告塔として多くの部署長とコミュニケーションをとり、自分たちが行なっていることの重要性を理解してもらう努力をしました。外部団体で発表したり、役についたりすることも積極的に行いました。

とても自分の仕事に情熱を持ち、誇りを持っていたのですが、再入社後9年たった時に異動命令が出ました。これは私にとってとても辛いことでした。まだまだ若かったこともあり、やる気も自信もなくし、自分の仕事人生のボトムに陥りました。

表　1990 年代の主な出来事

1990年	1月12日 – 礼宮文仁親王、川嶋紀子が結婚。
	11月12日 – 明仁天皇の即位の礼が挙行される。
	大蔵省「土地関連融資の抑制について」（総量規制）通達。
1991年	4月1日 – 丸の内から新宿副都心へ東京都庁舎が移転する。
	5月15日 – お立ち台ディスコジュリアナ東京オープン。
	バブル景気が終了、「失われた20年」が始まる。
1992年	公立の小・中・高等学校で第二土曜日が休校制となる（学校週休2日制）。
1993年	6月9日 – 皇太子徳仁親王、小和田雅子と結婚。
	55年体制の終結、非自民非共産の細川護熙内閣成立。（1994年6月に自民党返り咲く）
	法隆寺、姫路城、屋久島、白神山地が、日本で初の世界遺産に登録。
1994年	8月31日 – ジュリアナ東京閉店。
1995年	1月17日 – 明石海峡を震源とするM7.3の直下型大地震、**兵庫県南部地震**（阪神・淡路大震災）が発生。
	3月20日 – **地下鉄サリン事件**が発生。オウム真理教による一連の凶悪事件が次々と明るみに出る。
	超円高、円が 1ドル=79.75円を記録。
1996年	薬害エイズ事件で帝京大学元副学長の安部英が逮捕される。
1997年	消費税5%に増税。立ち直りかけていた日本経済に打撃を与え、景気は再び後退期に入る。
	北海道拓殖銀行破綻・山一證券破綻。
1998年	長野オリンピック開催。
1999年	臓器の移植に関する法律に基づく初めての脳死臓器移植が実施される。
	翌2000年にかけての年越しではコンピュータの2000年問題の対応に追われる

何ヶ月も酷く落ち込んで、やる気のない状態で、周りには随分迷惑をかけました。その様な中で私を救ってくださったのはシステム部次長で、毎日その方の席に行ってため息をついていた私の話を聞いて共感してくださいました。今思うと話を聞きながらも新しい仕事についての意見を求めてくださるなど、立ち直りのタイミングを見ていらしたのではないかと思います。暫したところで、新しいプロジェクトを立ち上げるから入って欲しいと言われ、私はそちらに向いていくことができ、深いスランプから脱することが出来ました。とても長い期間だったと思うのですが、お付き合い下さり、待ち続けてくださったことに感謝しています。この時期に助けてくださった方は他に2名いらっしゃいます。一名は経理部の次長、そしてもう一名はOTCに異動してしばらくしてから私の直属上司になった方で、それこそ会社をやめてからもずっと御指導御支援してくださった人生の上司です。残念ながら御三方はお亡くなりになられましたので、恩返しを出来なくなりました。

この様なボトムの時があったことは結果として、私の仕事のやり方を変えることになり、ファイザーに入社してからの順調なキャリア形成に役立つことになりました。なぜボトムを経験したかを考えた時、その時点は他の人の所為、なぜ周りの人が自分を理解してくれないのかと思っていましたが、必ずしも周りの所為ばかりでなかったことに気付きます。前回でお話ししました通り、会社のトップ層に気に入られているのは自分の実力だと思い上がっていたり、周りを見ずにがむしゃらに突き進んでいたりしたわけです。

もう一点気付いたことがあります。ボトムだった時は、周り中の人から避けられていると思っていました。例えば廊下を歩いている時、前から人が歩いてくる、その人が避ける様に曲がったり、他所を向いたりするのです。これはかなり辛いことでした。しかしその後仕事が順調になった時、多くの人が嬉しそうに良かったねと言ってきました。あゝ、そうか、皆は心配してくれていたのだと気付いたのです。何かあっても人はそうそう変わるものではない、昨日まで仲間だった人が何もなしに急に今日敵になることはないと思う様になりました。長い人生の中では色々な経験をしますが、少々のことで動揺することはないということを学びました。

3．OTC研究開発管理グループ

OTC部門に移ってしばらくしてOTC研究開発管理グループに異動になりました。このグループの上司が先に述べた方です。会社が研究開発の予算管理を構築し始めました。まずは医療用医薬品部門で始まっていましたが、OTCにおいても行うことになり、研究開発管理グループを立ち上げました。医療用部門の予算管理を参考にしながらも研究開発期間、研究内容等の違いを踏まえながら構築しました。それまで管理をされていなかった社員に新しい仕組みに慣れてもらうのが一番大変なことでした。例えば、予算を申請してもらう際には計画書等を提出してもらい、内容を管理グループのメンバーがチェックするのですが、書式への記入が間違っていると修正の依頼をします。研究者からすると研究の本質でないところを修正する手間がとても嫌で、しかも若輩者で研究について知らない者には何か言われるのはもっと嫌なことだったのでしょう。良い顔をされませんでした。しかしデータを整理するためには修正が必要ですので、頭を下げて下げて修正してもらうということを続けました。更には計画書に書かれている内容が非常に分かり難く、経営層に説明するためにもっと分かりやすくしてくださいと頼まなくてはならず、こちらがものを知らないから理解できないのだと言われながら書き直してもらいました。私は申し訳なく思い、上司に相談しました。しかし上司は私が分からないということは上の人にも分からないということだ、本当に知識のある人間は分かりやすく書くことができるはずだと私を励ましながらも続ける様指示しました。不思議なもので、2回目以降になると段々と提出する皆さんもこちらを信頼してくれる様になり、何かあったら相談しにきてくれるほどになりました。丁寧に対応したことで人間関係の構築に成功したと思っています。

もう一つ大きな信頼を得るきっかけとなったことがあります。それはある会議でのことでした。研究開発計画書に問題があり、その会議が紛糾していました。当該の研究室長は、なぜその様なことになったのか分からず、しかし周りから責められていました。もはやずいぶん前の事で具体的に何だったかは忘れたのですが、書類等を見ていた私は、その問題が管理グループのミスで発生していることに気付きました。相当紛糾していましたので、相当勇気のいることでしたが私たちのミスでしたとその場で謝りました。驚いたのは、それを聞いたその場の参加者は私たちを責めることなく、そうかと紛糾が治りました。その後で当該室長だけでなく他の室長からもよく正直に言ったと褒められました。信頼関係が更に深まった事柄でした。当たり前のことですが、自分が窮地に立つかもしれない時に正直に謝るということの大切さを感じた出来事でした。

4．OTC先端技術調査室

2年ほどして予算管理体制構築はほぼ終わり、また一緒に進めてきた上司が多定年退職をしたのを機に再度異動になりました。OTC先端技術調査室です。新しい技術や情報を入手し、OTCの分野に活用できるかを検討する部署です。OTCですぐに使える先端技術はあるのかとの疑問を持ちながらの仕事だったのですが、色々新しいことを学ぶ良い機会でした。また異動後にはワシントンに2回出張し、そういう意味ではかなり充

実した時期でもありました。1回目の出張は、「Healthy People 2010」の会合に参加し、アメリカの健康産業の動向を見てくること、2回目は先端技術を調査している会社のセミナーに参加し、情報収集をしてくることが目的でした。特に「Healthy People 2010」への参加は15年ぶりのアメリカ本国で、アメリカに着いて故郷に戻ってきた様な気がしたのを覚えています。「Healthy People 2010」の参加についてはかなりびっくりすることがあったのですが、それはまたいずれの日にお話しする機会があればと思います。この2回の出張は、私が15年も離れていた英語に触れる良い機会で、また自分の英語力が使えるレベルであることを知る機会にもなりました。

この部署に移動して半年ぐらいした時、たまたまIMICを訪問する機会があり、訪問した後、IMICのお世話になっていた方がこの後どうですかと食事に誘ってくださり、もう一人呼びますと言って一緒に食事したのが、私が帰国し再入社した時の上司でした。IMICの方はもちろん知ってのことだったと思いますが、彼女がファイザーで情報センター構築のためのセンター長を募集している話が出て、私の最も好きな仕事ができることが分かり、それでも1日考えましたが英語も使い始めた自信もあり、新しいことにチャレンジすることにしました。転職からの話は次回以降に致します。

5．子育て　周りの人の協力

ここで、仕事をしながらの子育ての話をしたいと思います。大正製薬の時代、特に復職後は子育ての時期と重なります。再入社した次の年に妊娠し、出産、そして下の子が小学校中学1年生までが大正製薬で働いた期間でした。その時期は、会社にも家族にも負担をかけており、協力してもらったことに深く感謝しています。

〜妊娠〜

再入社時に言われたことがあります（直属上司ではありません）。1年は子供を持たないで欲しいということです。今では信じられないことですが、当時では普通のことだったと思います。ただ、こればかりは絶対にということはありませんし、私は帰国時に生まれた妹の子が可愛くて、それまで全く考えていなかった自分の子を持つことを非常に望むようになっていた時でもありました。それでも息子を妊娠した時、生まれるのは再入社して1年以上だから良いよねと言っていました。そう言い訳をするぐらい気にしていたということです。しかしこの時父が「そんなことは気にすることない！」と強く言ってくれて、安心したのを覚えています。

妊娠してから体調がすぐれない時もあり、当時土曜出勤もかなりあった中で定期検診にもいかなくてはならず、休みが多く、有給（6日しかありませんでした）は使い切り、欠勤をするような状態でした。しかし同僚たちは文句を一切言わず、私の体を気遣ってくれました。とても優しい環境にいることができて幸せでした。ただこの頃は出産後も働く人は殆どおらず、産休明けに退職届を出す人ばかりでしたので、私もそうだろうと思われて、「本当は辞めるでしょう」とよく言われました。「私は辞めないつもりだけど絶対はないよね」と本心を伝えましたが、先方は私の言葉を違うように捉えていたようです。その当時私より8歳上の女性がキャリアウーマンの代表として子育てをしながら仕事をしていましたが、この方は非常に仕事が出来る人で特別な存在でしたから、その後続く人はおらず、私が子育てしながら仕事を続ける特別感のない初めての人でした。因みに私の後は多くの女性が仕事を続けるようになりました。時代もありますが環境が整えば自分も可能という考えが広まった故と思います。

〜保育園卒業まで〜

子育てをしながらの仕事或いは仕事をしながらの子育ては、大変ではあったもののとても懐かしく、思い出すととても暖かい気持ちになります。最初の子が生まれて、会社への復帰は産休を少し延長して3ヶ月後でした。当時は育休が無く、産休後1歳までの時短のみでした。保育園の0歳児の門は非常に狭く、保育ママさんという家庭で乳児を預かる制度を利用しました。保育ママさんは朝9時から17時までの保育で、会社は時短を使って8時半から16時までの勤務でした。一人ではどうしようもなかったので、朝比較的自由のある夫が送って行き、迎えに私が行くようにしました。このパターンは下の子が保育園を卒業するまで続きました。夫にとってとても良かったのは、私が仕事に出た後に子供の世話をすることで子供と接する時間を取れたこと、これにより大人になるまでその関係性はとても良いものになったことです。次の年に下の子が生まれてから、それまで夫の帰宅まで起きていたのが、とても起きていられなくなり、先に寝るようになりました。

子育中、週末には弁当を持って近くの石神井公園によく行きました。また会社の組合の企画でディズニーランドや鎌倉に行っていました。結構活動的だったと思います。ゆとりもありました。

保育園の間はすべての親が共働きでお互いの立場をよく理解していたので、色々な行事も協力して楽しく行っていました。若くもあったので週末に動くことも然程苦ではありませんでした。一番苦労したのはやはり子供の病気です。特に保育園に入れて最初の1年は雑菌への耐性もなく、体力もないので、毎週金曜日の朝にはどうか熱がありませんように出ませんようにと願う気持ちで預けていたのを思い出します。やはり子供の病気で休むことは多かったです。子供は二人とも入院を経験しました。病院によりますが、入院した病院は完全看護であっても乳幼児については親がずっと付

いていなくてはならず、1–2週間続けて休まなくてはなりませんでした。1度、どうしても会社に行かなくてはならず、一晩だけ夫に付き添いを頼みましたが、その後子供が不安定になったため、以後ずっと付き添いました。毎日一緒に朝保育園に行っていても夜寝る時は母親の方が安心だったのでしょう。当時の父親と母親の役割の違いがはっきり出た出来事でした。

残業は出来ない上に休みが多いので、相当会社には迷惑をかけていたと思います。しかし、上司や同僚はとても協力的でした。仕事上必要な時は土曜日に休日出勤（土曜出勤日が減ってきていました）し、代休を増やして次の休みに備えていました。今でもそうですが、外勤でない休日出勤はあまり奨励されていませんでしたが、許してもらえていました。私の仕事が捗ると周りに迷惑をかけるということがあったと思いますが、上司の思いやりのお陰と思っています。また、家の環境もとても良く、私の両親が我が家から2分のところに住んでいて、私の両親もまだ現役で働いていましたが、夫とともに良く協力してくれて、夕食はいつも一緒でしたし、子供が病気になった時はそちらに泊まって看病していました。子供が病気の時は私以外に夫と両親が交代で休みをとりました。下の子が1歳の時に寝込んだのを機に同居をするようになりました。非常に恵まれた環境にあったと思います。

～小学校学童～

ある意味一番困った時期は、上の子が学校に入って学童に行くようになった時です。学童は当時迎えの必要はなく、17時終了の後一人で帰って来るのですが、家から遠く、子供の足で30分ぐらい帰るのにかかったのではないかと思います。夏のうちはまだ良かったのですが、冬になり、17時になって暗くなってから帰って来ると家は真っ暗、外も真っ暗で、泣いていたそうです。近所の同い年の子のお母さんが家に上げてくださって、遊んでいたということがしばしばありました。あまりお世話になりすぎるのも問題と思い、知り合いのお手伝いさんにお願いして、学童が終わって帰る時に家にいてもらうことにしました。短い間でしたが学校に入ってから二重保育が必要になるとは思いませんでした。

～息抜き～

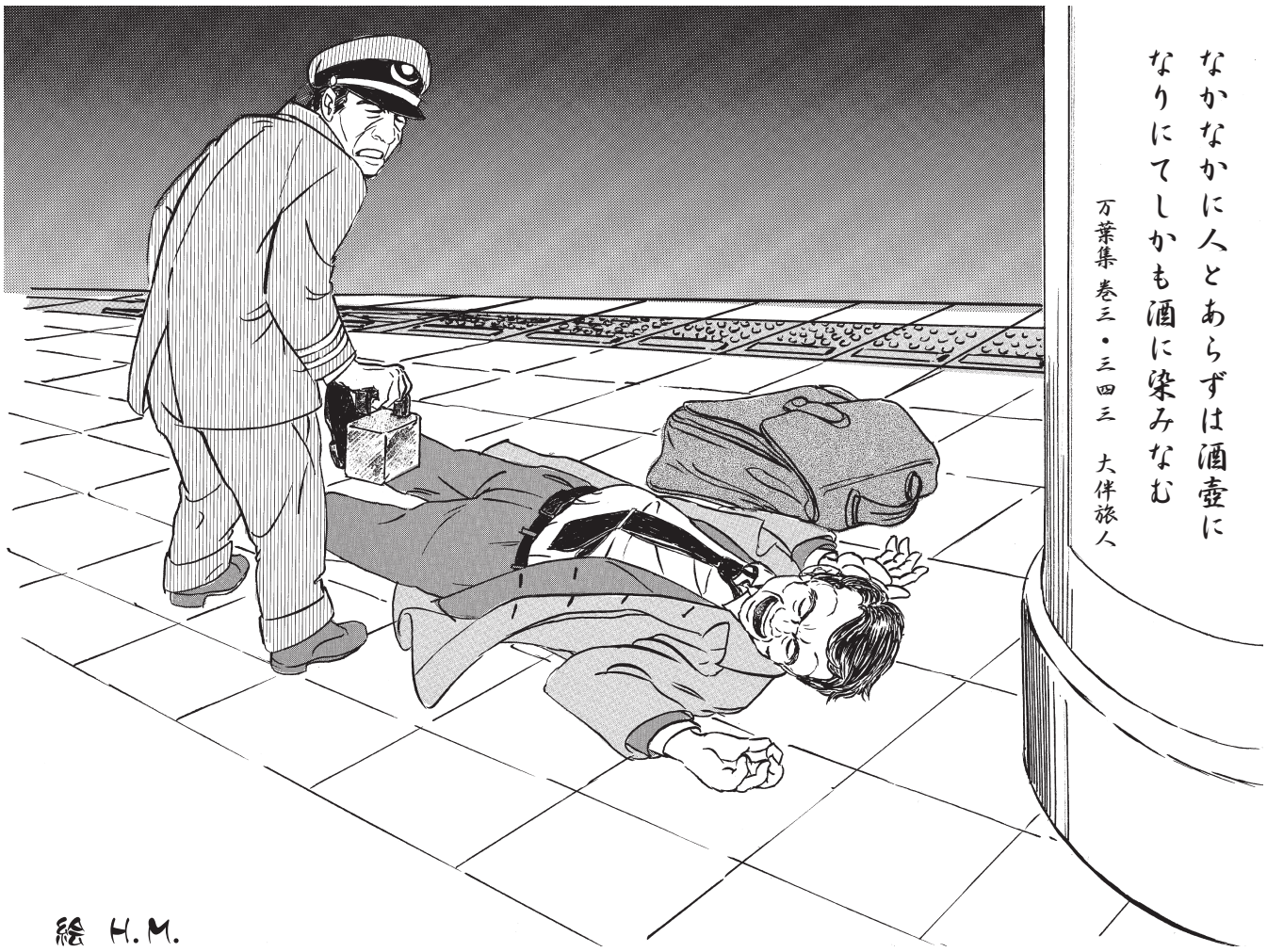
母親は子育ての間息を抜く時間はありません。仕事を持っている母親は、仕事も忙しく、家に帰っても忙しいです。いえ、忙しくしていなければならいという思いが強いと思います。それは家族への負い目があると思うからです。それでも私は、会社から帰る途中、たまに漫画喫茶に行って漫画を読んでから家に帰っていました。子供に申し訳ない、面倒を見てくれている親に申し訳ないと思いながら、その時間をなくすことは暫くできませんでした。今思えば、それはとても大事な私の息抜きの時間だったと思います。漫画を読む場所を家ではなく喫茶店にしたのも正解です。子供は目の前に母親がいる時は自分の方を見て欲しいわけですから。子供が小学校に入り、一緒に漫画を読むようになってからはこの習慣はなくなりました。

子育て中に一回だけ、自分はこれで良かったのだろうかと思ったことがあります。それは先に述べたボトムの時です。自分は子供に犠牲を強いながら仕事を続けて来た、それにもかかわらずこんなことになって、本当に良かったのだろうかとふと思ったのです。子供に我慢してもらっているとは思ってはいましたが、子供に犠牲を強いているとは思ったことがなかったのに急にそう思ったのです。涙が出て来ました。でもすぐに犠牲を強いた訳ではない、これが私の生き方だったのだからと思い直しました。そして、だから頑張ろうとも思うようになっていきました。私が仕事を続けることができたのも子供達がいたお陰と思っています。

ディズニーランドにて

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。



編集後記

■巷では新型ウィルスが猛威を振るい、WHOが「緊急事態」を宣言したことで世界を震撼させています。各国は感染者の隔離だけでなく、武漢から避難してきた全員を隔離したり、中国への航空便を停止したりと連日報道を賑わせています。ワールドワイドな話だけでなく、小市民の私でも、毎年秋頃に箱買いしているマスクが今は入手困難（某買い物サイトでは「入荷未定」と表示されていた）となり、ドラッグストアを見回ったり、ウィルスに抵抗できるよう栄養をつけておかねばとせっせと食べてよく寝ることを心掛けたりと、振り回されている感が否めません。暖冬で雪の楽しみもないため、しばらくは人混みを避けておとなしく過ごしたいと思います。（食いしん坊女子）

■日々の業務で出くわす不思議な単語。調べると、古典語や神話に由来するものが少なくなく、そういう知識があれば、より興味を持って文献に接することが出来るだろうに、と思うことがしばしば。先日小説を書き終えたフランス人が、出版前に作品を読んで批評してくれる人をSNS上で募集していました。親しい友人なので是非という気持ちで挙手したのですが、送られて来たのはp500強の、ギリシャ神話をもとに書いた大作。欧米人には一般知識なのでしょうか。100%日本人の私は批評に至りそうにありません。とは言え、今年は五輪期間中にボランティア先で外国人と接する機会が多そうなので、良い勉強と思い、出勤前の脳トレとして取り組んでいます。(Haricot46)

■2020年第1号です。IMICオフィスのすぐ近くで新国立競技場が完成し、いよいよと盛り上がりを見せていたところに感染症の心配が一層増してしまいました。それでもやはり今年の夏は楽しみです。アスリートの皆さんが余計な心配なく力を発揮できますように、事態の収束を願うばかりです。ところでお母さん読者の皆様、藤井様の連載は必見です。今回は子育て時代も書いていただきました。とても偉大な仕事人の藤井様ですが、ご家族への思いに涙してしまいました。今年もどうぞ宜しくお願い致します。（ダメ母）

一般財団法人 国際医学情報センター　サービスのご案内

（一財）国際医学情報センターは慶應義塾大学医学情報センター（北里記念医学図書館）を母体として昭和47年に発足した財団です。医・薬学分野の研究・臨床・教育を情報面でサポートするために国内外の医・薬学情報を的確に収集・分析し、迅速に提供することを目的としています。
医学・薬学を中心とした科学技術、学会・研究会、医薬品の副作用などの専門情報を収集し企業や、病院・研究機関へ提供しています。またインターネットなどを通じて一般の方にもわかりやすい、がん、疫学に関する情報を提供しています。
昨今では医薬品、医療機器に関する安全性情報の提供も充実させております。また、学会事務代行サービスや診療ガイドライン作成支援、EBM支援なども行っております。

ファーマコビジランスサービス

■ 受託安全確保業務
GVP省令に定められた安全管理情報のうち、「学会報告、文献報告その他の研究報告に関する情報」を収集し、安全確保業務をサポートするサービスです。

■ Medical Device Alert
医療機器製品の安全性(不具合)情報のみならず、レギュレーション情報、有効性までカバーする平成17年度改正薬事法対応の市販後安全性情報サービスです。

■ SELIMIC Web
SELIMIC　Webは、国内文献に含まれる全ての医薬品等の安全性情報をカバーする文献データベースです。

■ SELIMIC Web Alert
大衆薬(OTC)のGVPに対応した安全性情報をご提供するサービスです。

■ SELIMIC-Alert（国内医薬品安全性情報速報サービス）
医薬品の安全性に関する国内文献情報を速報でお届けするサービスです。

■ 生物由来製品感染症速報サービス
平成17年度改正薬事法の「生物由来製品」に対する規制に対応したサービスです。

文献複写・検索サービス

■ 文献複写サービス
医学・薬学文献の複写を承ります。IMICおよび提携図書館所蔵資料の逐次刊行物(雑誌)、各種学会研究会抄録・プログラム集、単行本などの複写物をリーズナブルな料金でスピーディにお届けします。

■ 文献検索サービス（データベース検索・カレント調査）
医学・薬学分野の特定主題や研究者の著作（論文）について、国内外の各種データベースを利用して適切な文献情報（論題、著者名、雑誌名、キーワード、抄録など）をリスト形式で提供するサービスです。

■ 著作権許諾サービス
学術論文に掲載されている図や表を、自社プロモーション資材へ転載するために権利処理を行うサービスです。

ハンドサーチサービス

■ 国内医学文献速報サービス
医学一般（医薬品以外）を主題とした国内文献を速報（文献複写）でお届けするサービスです。

■ 国内医薬品文献速報サービス
ご指定の医薬品についての国内文献の速報（文献複写）をお届けするサービスです。

翻訳サービス

■ 翻訳:「できるだけ迅速」に「正確で適切な文章に訳す」
医学・薬学に関する学術論文、雑誌記事、抄録、表題、通信文。カルテなど、あらゆる資料の翻訳を承ります。和文英訳は、English native speakerによるチェックを経て納品いたします。

■ 英文校正:「正確で適切な」文章を「生きた」英語として伝えるために
外国雑誌や国内欧文誌に投稿するための原著論文、学会抄録、スピーチ原稿、スライド、letters to the editorなどの英文原稿の「英文校正」を承ります。豊富な専門知識を持つEnglish native speakerが校正を行います。

データベース開発支援サービス

■ 社内データベース開発支援サービス
的確な検索から始まり文献の入手、抄録作成、索引語付与、そして全文翻訳まで全て承ることが可能です。

■ 文献情報統合管理システム「I-dis」
開発やインフラ構築のコストを抑えた、ASP方式の文献データベースシステムをご提供します。文献情報以外にも、社内資料や資材などの管理が可能です。

■ 抄録作成・検索語（キーワード）付与サービス
ご要望に応じた抄録を作成致します。日本語から英語抄録の作成も可能です。

■ 医薬品の適正使用情報作成サービス
医薬品の適正使用情報作成サービスは「くすりのしおり」「患者向医薬品ガイド」等の適正使用情報を作成するサービスです。

学会・研究支援サービス

■ 医学・薬学学会のサポート
医学系学会の運営を円滑に行えるように事務局代行、会議運営、学会誌編集などを承ります。

■ EBM支援サービス
ガイドライン作成の支援など、経験豊かなスタッフがサポートいたします。

出版物のご案内

■ 医学会・研究会開催案内(季刊)
高い網羅性でご評価いただいております。

一般財団法人国際医学情報センター
http://www.imic.or.jp
お問合せ電話番号
営 業 課：03-5361-7094
大阪分室：06-6203-6646