

CONTENTS

Editorial		
薬剤師の社会的役割と職能の認定	豊島 聡	27 (1)
年間シリーズ 小児医療		
第9回 重症心身障害児医療の諸問題	松葉佐正	28 (2)
医学統計学シリーズ 第29回		
R metaforによるメタアナリシスの実際	森實 敏夫	32 (6)
連載 論文発表の倫理 ⑭		
STAP細胞論文のゆくえ	山崎 茂明	46 (20)
「この人・この研究」		
第22回 榎木 亮介先生		50 (24)
IMICだより		54 (28)



表紙写真

口ケ地にこの砂浜をつかった映画「稲村ジェーン」。そこに描かれているような、
ひりひりとした異次元の夏にしばらく会っていないなあ。

あいみっく Vol.35-2

発行日 2014年6月10日

発行人 戸山 芳昭

編集人 「あいみっく」編集委員会 委員長 加藤 均
柳野明子、杉本京子、皆川雅子、井上志麻、野田祐介、糸川麻由

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



薬剤師の社会的役割と職能の認定

公益財団法人日本薬剤師研修センター 理事長 豊島 聡

薬は、人間の治癒力を助けるものですが、大小の差はあるといえ必ずリスクが存在します。薬剤師は、薬の専門家として薬学というサイエンスに基づいたファーマシューティカルケアを国民に提供し、健全な医療・保健・衛生に貢献すべき役割を担っています。しかしながら、この薬剤師の役割・職能は社会的にあまり理解されておらず、単に処方箋通りに薬を袋詰めすることが仕事とされているように見えます。

数年前、日本薬剤師研修センターが主催した研修会でご講演いただいた講師（医師）の先生から、“ご自身が責任を持っておられる病棟に薬剤師を配置することを決めるとき、配置の前後に医師及び看護師に薬剤師の病棟配置の必要性についてアンケート調査をしたところ、配置前には医師・看護師の90%が薬剤師は不要と回答したが、配置後は、100%が必要と回答した”とのお話を聞きました。このアンケート結果は、薬剤師の医療に於ける役割及び職能が、他の医療人に理解されていないことを示していますが、同時に医療チームのメンバーとして一緒に働けば薬剤師の職能が理解してもらえることを示しています。

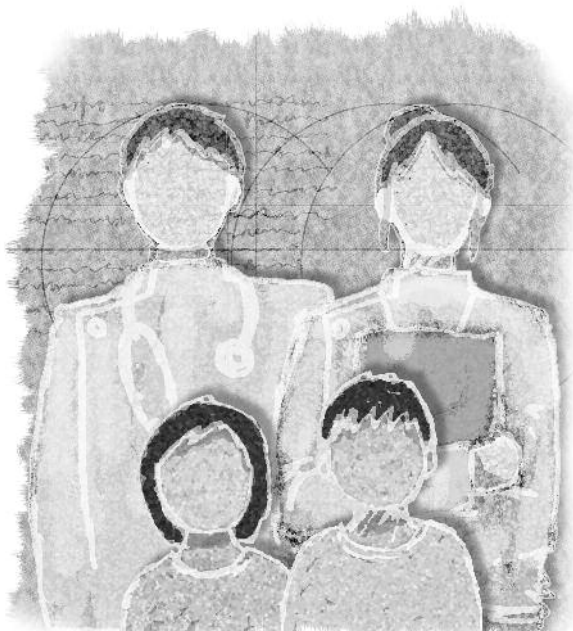
薬剤師の役割・職能について社会的な理解を得るためには、自己研鑽・努力による生涯学習により薬剤師として十分な職能を有していることが前提となります。この前提を満たした上で、薬剤師業務・職能に対し理解を得るためには、2つの道筋が考えられます。1. 当該分野において高度な知識と技量を備えた先駆的薬剤師（専門薬剤師）となる。2. 薬剤業務全般に精通するとともに、他の薬剤師に対して支援等を行える薬剤師（総合薬剤師）となる。1については、すでに関連の専門学会等によりいくつかの専門薬剤師制度が設立されています。例えば、がん専門薬剤師は他の医療職種と連携してがんのチーム医療を担う薬剤師として認められてきています。一方、2については、我が国の薬剤師は、国家試験に合格すれば特段の瑕疵等がない限り一生資格を失わず、生涯学習が、基本的に自己選択によるものであるため、学習成果の程度は個人により全く異なります。そのため既存の薬剤師の生涯学習に関する認定制度での認定は薬剤師が必要な業務全般に精通していることを対外的に示すためには不十分と考えられます。このことは、自己研鑽・努力により薬剤師として必要な業務全般に精通し、十分な職能を有し、求められている変革に率先して取り組んでいける薬剤師を選び出すことを必要とします。また、選び出された薬剤師を社会的に明示することで、より職能を果たしやすくなると考えられます。そこで、薬学関連の主要団体が自己研鑽・生涯学習の成果を同一の基準で共同評価するシステムの構築を企図しました。この評価は薬学関連団体による共同評価であるので、生涯学習の成果がより対外的に認められることが期待されます。さらに、このシステムにより認定された薬剤師の職能が社会的に認知されることで、他の医療職種からの信頼を得やすくなり、チーム医療の推進、ひいては医療の質の向上に寄与することが期待されますので、この評価システムが構築された際には、生涯学習に励み自己研鑽をつんだ薬剤師はぜひ応募してほしいと思います。

重症心身障害児医療の諸問題

松葉佐 正 *Tadashi Mathubasa*

熊本大学医学部付属病院

重症心身障がい学寄附講座



1. 重症心身障害について

1. 定義

重症心身障害（Severe Motor and Intellectual Disabilities; SMID）は、児童期までに起因する疾病による肢体不自由と知的障害が重複した状態をいい、大島の分類¹⁾（図1）の1から4で示されるように、寝たきりまたは座位まで可能で、重度の知的障害を呈する。重症心身障害は行政的な用語で、医学的診断名ではない。障害の一般論から言うと、障害の初期は治療やリハビリテーションなど、医学モデルが、安定期以後は環境の整備など、社会モデルが有効と思われるが、重

症心身障害では疾患が長い間アクティブなことが多く、医学モデルと社会モデルを統合した視点が必要である。日本での重症心身障害への取り組みの歴史は長い。欧米先進国には Profound Intellectual and Multiple Disabilities; PIMD という、SMID とほぼ同様の概念がある。

2. 原因

重症心身障害の原因は様々で、遺伝子異常や染色体異常、脳奇形等の胎生期に起因するもの、早産未熟児出生、仮死等の周産期から新生児期に起因するもの、中枢神経感染症、事故等の生後5週以降から18歳までの時期に起因するものが挙げられる³⁾。状態像として根幹をなすのは重度の脳性麻痺である。

3. 沿革

重症心身障害児の医療は、旧制度下の公法人立の重症心身障害児施設と国立療養所の重症児病棟（一括して重症児施設）が長く中心的役割を担ってきた。

肢体不自由児施設と並ぶ病院機能を持つ児童福祉施設としての重症児施設は、その対象が重度のため制度化が遅れた。肢体不自由児施設が1942年（昭和17年）の東京整肢療護園（現・心身障害児総合医療療育センター）に始まり、1947年（昭和22年）の児童福祉法の制定で現在の形に制度化されたのに比べて、重症児施設の制度化は1967年（昭和42年）であった。制度化には、東京日赤産院で昭和20年代から重度の障害児の療育を行った小林提樹博士の貢献が大であった。博士の下で結成された親の会と、30年代に設立された秋津療育園・島田療育園（東京都）、びわこ学園（滋賀県）も

					IQ
					80
					70
					50
					35
					20
					0
21	22	23	24	25	
20	13	14	15	16	
19	12	7	8	9	
18	11	6	3	4	
17	10	5	2	1	
走れる	歩ける	歩行障害	座れる	寝たきり	

図1 大島の分類（大島一良、1971¹⁾）
現在改訂版（横地分類²⁾）が提唱されている。

先導的役割を果たした。

制度化ののち、重症児の医療・療育は重症児施設によって担われるようになった。重症児施設の入所者数のうちの定義上の重症児は、平成16年現在で12,286名と推定される。一方、全国の重症児数は約39,500名で⁴⁾、その約70%の27,200名が在宅で生活していると推定されている。

重症児施設は他の児童福祉施設と異なり、18歳以後の入所も認められていて、設立以来、医療に加えて「児者一貫」の療育と生活支援を行ってきた。1967年の制度化による重症児医療の公的医療への編入と児者一貫のケアとが相まって、日本の重症児医療・療育は独自の発展を遂げるようになった。世界の先進諸国で日本ほど多くの重症児・者をケアしている国は見られず、その数はさらに増え続けている。近年の重症児医療・療育は、その意味で未知の領域に足を踏み入れていると言っても過言ではない。なお、平成24年の児童福祉法の改正と障害者総合福祉法の制定により、重症児施設は医療型障害児入所施設（児童対象）と療養介護施設（成人対象）に制度上分かれたが、法改正後も「児者一貫」の原則は堅持されている。

II. 重症心身障害児医療

重症心身障害の問題点は、原疾患に加えて二次障害が徐々に進行することである。二次障害のうち過度の筋緊張や脊柱・胸郭の変形、舌根沈下による気道狭窄が特に深刻である。気道狭窄による慢性の低酸素血症に加えて、摂食・嚥下能力が低いために誤嚥性肺炎を起こしやすい。さらにGERを合併すると、胃液の誤嚥による重篤な肺炎に発展する。噴門形成と胃瘻造設によって胃液の誤嚥は起こりにくくなるが、気道狭窄には最終的に気管切開が必要になることが多い。気管切

開の術式には単純気管切開術と喉頭気管分離術があり、後者では発声が失われるが誤嚥による肺炎が著明に減少し、生命予後が改善する。なお、喉頭気管分離術後に気管カニューレの刺激などで気管内肉芽ができやすくなり、気管腕頭動脈瘻のリスクが高くなる。気管腕頭動脈瘻は大出血につながりやすいため、定期的な気管支鏡検査などの注意深いケアが必要である。喉頭気管分離に加えて、排痰のための特殊な人工呼吸器（IPV（パーカッションベンチレーター[®]）やカフアシスト[®]）の普及で、超・準超重症児の生命予後は向上している。

近年、在宅重症児が増加している。特に呼吸に多大のケアを要する超重症児・準超重症児が地域の障害児医療の課題である。近年の新生児医療の進歩はNICU数の増加（265施設、2,310床（2008年）から308施設、2,765床（2011年））が示すように顕著で、新生児死亡率は1,000出生対2.6（1990年）から1.0（2012年）に低下した。またPICUは、22カ所、145床（2008年）から32カ所、238床（2011年）と設置が進み^{注)}、小児救急医療の救命率も改善している。医学の進歩で早産や新生児仮死、事故から回復して元気で退院する児が多くなる傍ら、何らかの障害を残して急性期を乗り越える児も増加している。そのような状況下で重症児、特に超重症児・準超重症児が着実に増えてきている。20歳未満の超重症児と準超重症児は、全国をあわせて7,000名あまりいると推定されている⁵⁾。うち3割が入院中である。一方、重症児施設では入所者の高齢化が進んでおり、多くの施設で平均年齢が40歳を超えている。施設内での重症化も顕著である。このような現状から、入院中または在宅の重症児の施設入所は年々困難になっている。増加しつつある在宅超・準超重症児の医療と生活支援は全国的な地域医療の問題で、以下に述べるように重症児施設の制度化後40数年にして、重症児問題は再度出発点に立った感がある。



松葉佐 正
Takashi Mathubasa

Profile

学歴

1984年 熊本大学医学部卒業、熊本大学小児科入局

1991年 熊本大学医学部大学院医学研究科博士課程卒業

職歴

1991年 社会福祉法人志友会 くまもと芦北療育医療センター勤務

2010年 熊本大学医学部附属病院 重症心身障がい学寄附講座特任教授

役職・資格

日本重症心身障害学会理事・学会誌編集委員

小児科専門医、医学博士

在宅重症児を取り巻く問題を理解するために、入所施設での職員のタイムスタディのデータから超重症児の医療的ケアを再現して表1に示す。患者は20歳の超重症児で喉頭気管分離術を受けている。2月10日の朝から24時間で10回の気管内吸引と経管栄養、気道の加湿を受けた。表にある医療的ケアのほかにおむつ交換や更衣、少量の経口摂取の介助、保清と入浴等のケアがある。生活を豊かにするための関わりも行っている。表1のような患者は現在在宅で多く生活していると思われる。在宅超重症児の場合、これらのケアをほとんどの場合母親が行っている。訪問看護師や研修後のヘルパーによる医療的ケアには期待が高いが、実施率は低い。学校や通園の現場でも、同様に医療的ケアの担い手の問題が生じている。家庭をはじめとした在宅重症児の支援の現場における医療環境の整備とスタッフ支援のためのシステムの整備が全国的に問題となっている。多くの都道府県で在宅重症児に関する調査が行われていて、実態は把握されつつある。改めて判明したことは、重症児が点在していることであった。そのため、重症児施設や訪問看護ステーション、児童発達支援事業所、ヘルパーステーション等の拠点からのアプローチに時間がかかる。重症児の公的な在宅支援制度には、通園と短期入所の2つがある。重症児通園は近年の法定化で事業として安定したが、地域によって供給量の不足が顕著である。短期入所先は重症児施設がほとんどで、こちらは全国で圧倒的に供給量が不足している。一般病院の小児科病棟などで受け入れが進みつつあるが、診療報酬に課題を抱えている。新たな動きとしては、都市部の診療所における重症児の日中一時支援（医療型特定短期入所）が広がりつつあることである。母親の職場復帰の例も散見されるようになり、発展が期待される。在宅重症児の全体を見ると問題は依然深刻で、特に母親の睡眠不足など、疲弊が顕著である。在宅重症児支援の充実が各都道府県の喫緊の課題となっている。

在宅重症児の医療機関受診は緊急受診になる傾向がある。重症児は自ら痛みや不快感を訴えることが少なく、保護者にとって受診のタイミングが難しい。長期の筋緊張や不動は吞気から腸管内ガス貯留につながりやすく、イレウスに進展しやすい。また、誤嚥（特に不顕性誤嚥）により呼吸器感染症を繰り返しやすい。このような状態とコミュニケーション困難がベースにあって、緊急受診になりやすい。ICT技術を利用したSpO₂等の生体信号の適切なモニタリングによって緊急受診の回避は可能と思われる。インターネットを通じたテレビ電話はすでに一般に広まっており、一部の医療施設では診療の補助手段として用いられている。地域によってはテレビ電話を使った遠隔リハビリも行われている。これらのテクノロジーが定着するためには、関係者の熱意とともに診療報酬によるバックアップが有効と思われる。ICTの医療現場への定着には思ったより時間がかかる。緊急受診に備えた在宅重症児（者）

の医療情報を共有するためのノートなどは、テレビ電話等による情報ネットワークの整備までの有力なツールになるとと思われる。

重症児医療は移行期医療の問題に直面している。これはいわゆるキャリアオーバー問題と呼ばれてきた。重症児には難治てんかんが多く、呼吸障害も長期にわたってみられる。また、ほぼ生涯を通してリハビリテーションが必要である。そのため児童期を過ぎても小児科医が診療することが多い。しかし、成人期以後は悪性新生物など、小児科の守備範囲を超える問題が出現してくる。老人領域の疾患も出現する。患者のライフステージに立脚したQOLの観点から、適当な時期に内科医による診療に切り替えるのが妥当であろう。コミュニケーションの困難さや複雑な病歴、夜間の対応など、移行期医療の問題は多いが、長期的に見て往診や訪問看護ステーションとの連携など、内科医の経験が生きてと思われる。

iPS細胞に代表されるように医学の発展はめざましい。医療者にとって最新医学をフォローすることは喜びでもあり、責務でもあろう。一方、重症心身障害児（者）の支援のような複雑な問題には最新医学のような華やかさはないが、医療側に幅広い知識と深い洞察力が求められる。重症児問題が新しい局面を迎えている今、改めて医学モデルと社会モデル両方の視点を備えることが必要と思われる。

参考文献

- 1) 大島一良. 重症心身障害の基本的問題. 公衆衛生 35:4-7, 1971.
- 2) 横地健治. 重症心身障害児（者）の障害評価. 障害者自立支援法下での重症心身障害児・肢体不自由児等の障害程度に関する客観的な評価指標の開発に関する研究（H18-障害一般-002）平成18年度～20年度 総合研究報告書（研究代表者 口分田政夫）. p58-67, 2009.
- 3) 平元 東. 重症心身障害療育マニュアル、第2版、医歯薬出版、p21-24, 2014.
- 4) 諸岡美知子. 重症心身障害療育マニュアル、第2版、医歯薬出版、p284, 2014.
- 5) 杉本健郎、河原直人、田中英高、他. 超重症心身障害児の医療的ケアの現状と問題点. 日本小児科学会雑誌 112:94-101, 2008.

注：厚生労働省 医療施設調査2011.

表1 入所中の1名の超重症児に対する24時間の医療的ケア
 入所して日が浅かったため、療育的な関わりも比較的多かった。

時	分	職員 No	職種	業務内容	業務内容
7	45	17	看護師		流動食 ON
	46				呼吸回数 呼吸
8	27	17	看護師		流動 OFF
	28				吸引(気)
9	6	25	准看護師	吸引(気)	
	26	21	准看護師		カニューレひも直し
	27				カニューレガーゼ交換
	28				
29					
10	38	17	看護師		薬
	50	25	准看護師		流動食 ON 流動準備
11	21	17	看護師		SpO ₂
	21				ブルス
12	20	21	准看護師		流動食 ON
	30				カニューレヒモ
	31				流動 OFF
	46				洗腸
	48				
13	23	17	看護師		SpO ₂ ブルス
	24				
15	15	21	准看護師		ネブライザーON
	16	21	准看護師		カニューレヒモ交換
	18				カニューレ洗浄
	22				ガーゼ交換
	23	17	看護師		薬
	36				胃瘻排気
36	薬				
17	51	25	准看護師		水分 ON
	56	27	看護師		SpO ₂
18	1				水 OFF
	19				イリゲータ回収
	27				吸引ピン洗い
	51				ネブライザーON
19	44	27	看護師		吸引(気)
					吸引(気)
20	5	27	看護師		ネブライザーON
					35
	流動 ON				
	水 ON				
	水 OFF				
	流動 OFF				
50	ネブライザーON				
21	23	27	看護師		SpO ₂
	31				ネブライザーON
22	32	31	看護師		ネブライザーON
	33				吸引(気)
					34
23	37	31	看護師		ネブライザーON
	39				流動 OFF
	53				吸引(気)
0	29	31	看護師		呼吸
	30				SpO ₂
3	33	31	看護師		SpO ₂
	4				ネブライザーON
5	14	31	看護師		ベクテン
	15				ネブライザーON
					24
6	13	31	看護師		流動 OFF

シリーズ 第29回



R metaforによる メタアナリシスの実際

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

メタアナリシスについては本連載の第3,4回、またベイジアン的手法を用いるメタアナリシスについては第23,24回で、診断法に関するメタアナリシスについては第25,26回で紹介した。今回はRのパッケージとしてViechtbauer Wにより開発され公開されているmetafor^{1,2)}を用いるメタアナリシスについてメタリグレーション、感度分析も含めた実用的なレベルで、ステップバイステップで解説したい。

Rとは

Rは統計解析プラットフォームとして開発されFree Software Foundation's GNU General Public Licenseの元で、フリーでThe Comprehensive R Archive Network(CRAN, <http://www.r-project.org>)のウェブで公開されているソフトウェアである。Rは統計解析に適したプログラミング言語である。

わが国でもRに関する書籍が多数出版され、ウェブでも多数のサイトが開設されている。Googleでrに続けて検索語句を書き込んで検索するとヒットするのはほとんどがこのRに関するページであるといった状況になってきている。

メタアナリシスのためのRのパッケージとしては、metaforがよく知られており、さまざまなメタアナリシスの手法に対応している点が評価されているが、他にもSchwarzer Gによるmeta、Lumley Tによるrmetaなどがある。その他、Network meta-analysisのためのgemtcや診断精度のメタアナリシスのためのmadaやHSROC、Genomic meta-analysisのためのmetABEL、gap、MAMAなども公開されている。

ソフトウェアの準備

RそのもののインストールはCRANのウェブより、通常のソフトウェアと同様に行うが、それぞれのOSに従う(Windows, Mac OS, Linuxに対応している)。なお、

Rのインストールの際にコンポーネントの選択画面においてMessage translationsにチェックを入れるとメニューが日本語化される。

metaforのパッケージはCRANのホームページからリンクをたどって、ダウンロードできる。簡便なインストール法としてはインターネットに接続された状態でRを起動した上で、PackagesメニューからMirror siteを選択し(Japan Tsukubaなど)、アルファベット順で表示されるパッケージのリストから選択してインストールする。その際に、Program FilesのRのフォルダーの下にあるlibraryのフォルダー内にmetaforのフォルダーが作成されそこに必要なプログラムが解凍されて保存されれば、RのPackagesメニューからLoad package...で表示されるパッケージのリストにmetaforが現れる。別のフォルダーに、たとえばマイドキュメントの下にRのフォルダーが作られ、その下の方のフォルダーに保存されたような場合は、ダウンロードされたmetaforのフォルダーをそのままProgram FilesのRのフォルダーの下にあるlibraryのフォルダー内に移動する必要がある。また、metaforのZIPファイルをダウンロードしてそこからインストールする方法もある。

ここでは、Windows 8.1での例を示しているが、Macの場合もクリップボードの指定が異なる以外そのまま動くようにスクリプトを記述してある。

解析の手順

1. 解析用のデータを用意する

解析の対象となるデータは研究ごとにいわゆる四分表two-by-two tableのデータに基づき、Microsoft Excelで、表形式で準備する。アウトカムが二分変数で示される場合の二種類の形式を示す。

一つ目は以下に示すような、介入群と対照群それぞれの総例数nt, ncとアウトカム+ (イベント+) の例数tpos, cposの4つの値を各研究から抽出したものである。解析に必要なデータは枠で囲んである部分で、その1行

目は各カラムのデータのラベル名を入力する。2行目からは研究ごとのデータである（図1）。

二つ目は同じデータであるが、tpos, tneg, cpos, cnegの4つのデータを用いる。tnegは介入群のアウトカム例数、cnegは対照群のアウトカムの例数である。このサンプルデータではafとhypertensionのデータをメタリグレッションのために含んでいる（図2）。

これらのラベル名はmetaforで解析する際の変数名として使うので、この例と同じ表記を使用する必要がある。

またlabelのカラムは詳細なフォレストプロットの作成の際に用いるデータである。

2. metaforをロードする

Rを起動した上で、パッケージメニューPackagaeからパッケージの読み込みLoad package...を選択し、metaforを読み込む。あらかじめインストールされているパッケージを使用できるようにする作業が、読み込みである。スクリプト記述で、library(metafor) → #(1)でも読み込むことができる。

コンソールR Consoleにロードされた旨のメッセージが表示され、metaforが使用できる状態になる。

図3にRのメニューおよびConsoleとR Editorを示す。

上がEditorがアクティブな状態、下がConsoleがアクティブな状態である。それぞれアクティブなウィンドウによってメニューが異なる。Editorはメモ帳などのテキストエディターと同じような機能を持っているため、スクリプトの記述、訂正などがやりやすい。Consoleはスクリプトを実行するための画面で、1行を書き込んでEnter keyを押すと実行される。1行の途中で改行すると次の行に移動し、+に引き続きスクリプトの残りを書き込むことができ、1行で実行されるスクリプトを数行に渡って書いてから実行させることもできる。Consoleでは書き間違えて訂正する際にやりにくいため、多くの場合、Editorに書き込んで実行したいスクリプトを選択して、以下に示すように実行ボタンつまりRun line or selectionのボタンをクリックして実行する方法がとられる（図4）。

また、EditメニューからRun line or selectionを選択してもスクリプトが実行され（図5）、Ctrl + Rでも同じように動作する。Macの場合はCommandキー+ returnキーで実行される。

また、R Editorに書き込んだスクリプトはテキストファイルとして保存できる。Fileメニューから保存Saveあるいは別名で保存Save asで保存する。また、保存した

研究コード	対照群 総例数	介入群 総例数	アウトカム+ 例数	アウトカム +例数	ラベル
author	nc	nt	cpos	tpos	label
IST-3	1520	16	1515	104	Trial Year
EPITHET	49	0	52	4	Placebo
ECASS II	391	13	409	36	Alteplase
					ICH
					Risk Ratio
					RR

図1 Excelで用意したメタアナリシ用のデータ 各群の総例数とアウトカム+例数

研究コード	アウトカム+例数	介入群 アウトカム-例 数	アウトカム +例数	対照群 アウトカム- 例数	x1	x2	ラベル
author	tpos	tneg	cpos	cneg	af	hypertension	label
IST-3 2012	961	554	986	534	0.3	0.7	Trial Year
EPITHET 2008	28	24	29	20	0.43	0.7	Placebo
ECASS II 1998	187	222	211	180	0.24	0.52	Alteplase
							mRS>1
							Risk Ratio
							RR

図2 Excelで用意したメタアナリシ用のデータ 各群のアウトカム-例数と+例数による

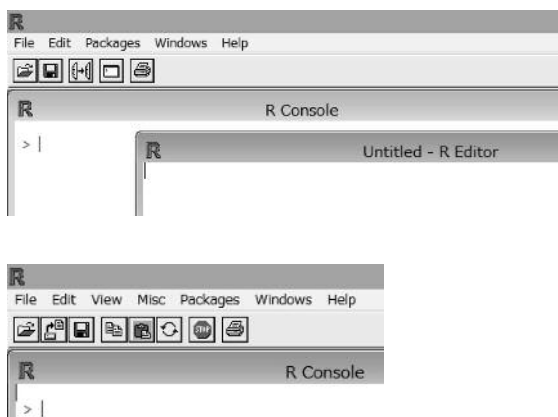


図3 RのConsoleとR Editorの画面

スクリプトのファイルをFileメニューのスクリプトを開く Open script...から開くことができる。スクリプトファイルは複数開くことも可能で、それぞれ一部を順次実行させることも可能である。

3. 解析用のデータを読み込む

Excelのファイルからデータを読み込む方法はいくつかある。以下の例では、datという変数にmatrix形式(表形式)でデータを格納するスクリプトを示す。

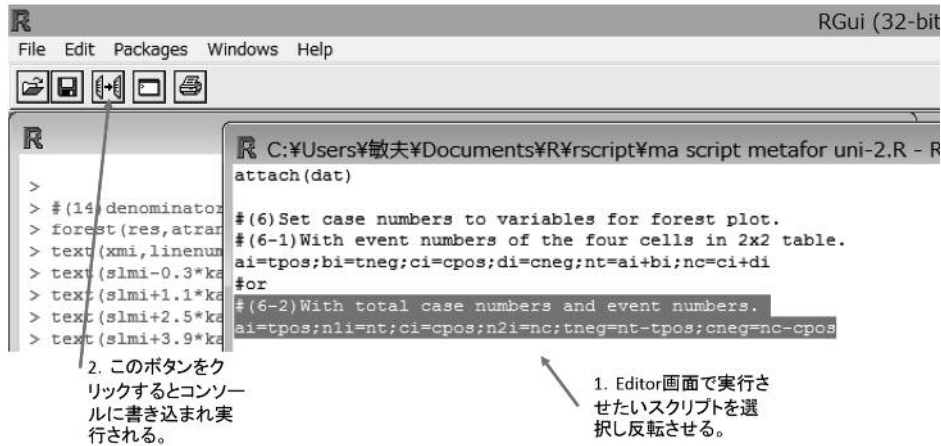


図4 R Editorに書き込まれたスクリプトの実行

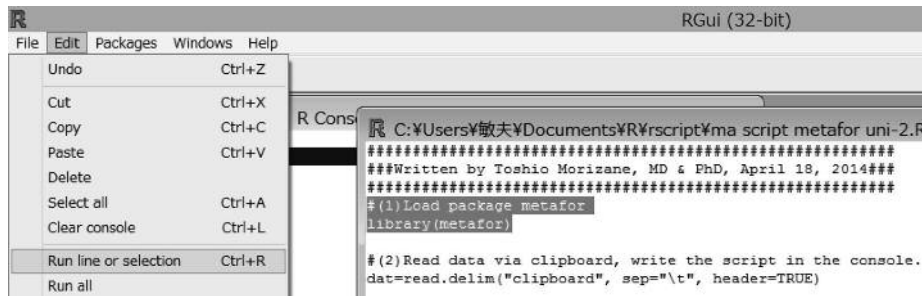


図5 Editメニューからのスクリプトの実行

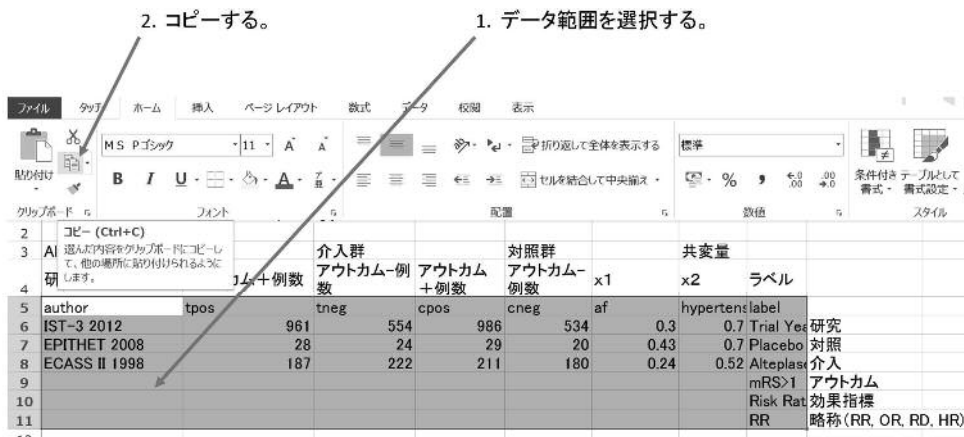


図6 Excel上でRに読み込むデータ範囲を選択しクリップボードにコピーする

```
> dat=read.delim("clipboard",sep="\t",header=TRUE)
> dat
  study  author tpos tneg cpos cneg  af hypertension  label
1     1  IST-3 2012  961  554  986  534  0.30      0.70 Trial Yes
2     2  EPITHET 2008   28   24   29   20  0.43      0.70  Placebo
3     3  ECASS II 1998  187  222  211  180  0.24      0.52  Alteplase
4     NA      NA      NA      NA      NA      NA      NA      NA      mRS>1
5     NA      NA      NA      NA      NA      NA      NA      NA      Risk Ratio
6     NA      NA      NA      NA      NA      NA      NA      NA      RR
```

図7 Rに読み込んだデータ

① Excelの用いるデータのセル範囲を選択してクリップボードにコピーし、Rから `dat = read.delim("clipboard", sep="\t", header=TRUE)` → #2)で、クリップボード経由でデータを読み込む方法。Macの場合はクリップボードの名称が異なり、`dat = read.delim(pipe("pbpaste"), sep="\t", header=TRUE)`と記述する。この方法ではRエディタR Editorの画面にスクリプトを書いて、それをカーソル行または選択中のRコードを実行Run line or selectionで実行することはできず、コンソールに直接書き込む必要がある。

② Excelのファイルをタブ区切りテキストファイルとして保存し、`dat = read.table("ファイル名", sep="\t", header=TRUE)` → #3)でデータを読み込む方法。あらかじめ、コンソールがアクティブな状態で、ファイルFileメニューのディレクトリの変更Change directory...でそのファイルを含むフォルダーを設定しておく。なおファイルへのパスを直接記述して読み込むことも可能である。Macではその他のメニューに作業ディレクトリの変更...がある。

③ Excelのファイルをコンマ区切りテキストファイル(CSV)として保存し、`dat=read.csv("ファイル名", header=TRUE)`で読み込む方法。2と同様フォルダーの設定が必要である。また、2の方法で、`read.table("ファイル名", sep=";", header=TRUE)`でもCSVファイルからデータを読み込むことができる。

④ パッケージXLConnectを用いる(2014年1月公開)あるいはパッケージxlsxを用いる(2013年10月公開)こともできる。これらには、Java Runtime Environmentのインストールが必要である。

いずれの方法を用いてもよいが、ここでは、クリップボードを経由してデータを読み込む方法を用いる。

① Excelでデータの範囲を選択して、コピーする。上記のごとくlabelのデータも含めてコピーする(図6)。

② Rのコンソールで `dat = read.delim("clipboard", sep="\t", header=TRUE)` → #2)と書き込んで、Enter keyを押す。なお、Macの場合は上記の通りである。MacのスプレッドシートプログラムであるNumbersでも同じように操作が可能である。

③ 確認のため、コンソールで `dat`と書き込んでEnter keyを押す → #4)。読み込んだデータがコンソールに表示されるので内容を確認する。データが入力されていないセルはNAと表示される(図7)。

④ `escalc()`関数による効果指標に関する計算およびフォレストプロット作成に必要なデータ処理を行う。上記のごとく、四分表の4つのセルのデータから計算する場合は以下のスクリプトを用いる。

→ #5)

```
tpos=dat$tpos; tneg=dat$tneg; cpos=dat$cpos;
cneg=dat$cneg; nt=tpos+tneg; nc=cpos+cneg; ai=tpos;
bi=tneg; ci=cpos; di=cneg
```

各群の総症例数とアウトカム+の例数から計算する

場合は以下のスクリプトを用いる。

→ #6)

```
tpos=dat$tpos; cpos=dat$cpos; tneg=dat$nt-
dat$tpos; cneg=dat$nc-dat$cpos; nt=dat$nt; nc
=dat$nc; ai=tpos; bi=tneg; ci=cpos; di=cneg
```

#5)または#6)の実行の後、ラベルのデータを読み込み変数labに格納する。datから効果指標のタイプのデータを読み込み、フォレストプロットのフォントサイズの指定のためfsの値を設定する。効果指標のタイプはExcelでデータを用意する際にlabelのカラムの略称のセルで設定したものをを用いる。この例では"RR"で、リスク比を用いる。"OR"でオッズ比、"RD"で率差が算出される。これを変数esに設定する。なお、HR(Hazard Ratio)はダミーであり、HRは効果指標の自然対数(変数yi)とその標準誤差(変数sei)をデータとして用意するので、後述する`escalc()`関数で効果指標の計算は行わない。

fsは1がデフォルトで、ここでは、0.9に設定している。
→ #7)

```
lab=dat$label
```

→ #8)

```
es=lab[6]
```

```
fs=0.9
```

4. 解析を実行する

以上で処理するデータの準備ができたので、メタアナリシスを実行する。主要な関数は、`escalc()`、`rma()`で、結果のグラフ表示には`forest()`、`funnel()`の関数を用いる。

以下のスクリプトを初めて実行する場合には、必要な部分のみEditorに書き込み、順次実行しながら進めることができる。一度最後まで実行したら、スクリプトファイルを保存しておけば、あとでFileメニューからOpen Script...で開いてそのまま利用することができる。

① 効果指標推定値の計算の実行およびメタアナリシスの実行

効果指標推定値の計算

`escalc()`を用いて効果指標推定値の計算を実行する。結果は、変数estに格納する。効果指標のタイプには変数esに設定された"RR"などの値が用いられる。

→ #9)

```
est=escalc(measure=es, ai=tpos, bi=tneg, ci=cpos,
di=cneg, data=dat, append=TRUE)
summary(est)
```

→ #10)

```
res=rma(yi, vi, data=est, method="REML")
```

`escalc()`関数によって、各研究のリスク比の自然対数の値と分散、標準誤差がそれぞれyi, vi, seiという変数に格納され、datに追加された形で、変数estに格納される。それ以外には、各研究ごとにz統計値(zi)、信頼区

間下限値(ci.lb)、信頼区間上限値(ci.ub)も計算される。実行後summary(est)で結果を表示できる。リスク比とオッズ比は自然対数に変換された値が得られ、率差の場合は、対数変換を行わない値が得られる。

escal()関数では引数のadd=0.5と設定し、to="only0"に設定した場合には、4つのセルのうち1つでも0があれば、それぞれのセルにaddを加算する。上記のスク립ト例ではこれらの指定をしていないが、デフォルトの設定で計算が行われ、デフォルトの設定はto="only0"である。to="if0all"では4つのセルのうち一つでも0があれば、すべての研究の4つのセルの値すべてにaddで設定した値が加算される。to="all"では、すべての研究のすべてのセルの値に加算される。to="none"またはadd=0にすると、これらのいずれの調整も行われぬ。

escal()関数は、効果指標が連続変数で2群の差の統合値を求めたい場合にも対応している。その場合は、各群の平均値と標準偏差、症例数のデータを用意する。m1i, sd1i, n1i, m2i, sd2i, n2iを変数名として用いる。2の方が対照群に相当する。効果指標の略称のMDはmean difference、SMDはstandardized mean differenceである(図8)。

メタアナリシスの実行

rma()を用いて指定されたメタアナリシスのモデルを用いて統合値と信頼区間その他の計算を実行する。結果は、変数resに格納する。なお、rmaはrma.uniのエイリアスとしての表記でこれらは同じ機能である。したがって、rma.uniと書いてもrmaと書いても全く同じ

動作をする。rmaはRandom-effects meta-analysisの意味であり、General variance-based methodすなわちInverse-variance methodに基づいてメタアナリシスを実行するが、method="FE"と指定すれば、固定効果モデルで解析が実行される。

データが入力されていないセルの部分はNAとなっているので、計算の過程では除外したというメッセージが表示されるが、結果には影響しないので無視してかまわない(図9)。

methodで"DL": DerSimonian-Lairdモデルなどメタアナリシスのモデルを指定できる。"REML": Restricted Maximum Likelihoodモデルが推奨モデルで、デフォルトとなっており、methodを特に指定しない場合はこのモデルで解析が実行される。

Meta-analysisの結果の表示

→#(11)

summary(res)

rma()実行結果が表示される。REMLなどランダム効果モデルの場合は、研究間のばらつきの指標である τ^2 、 I^2 、 H^2 、Q統計値の値と、統合値、標準誤差、95%信頼区間の値、およびz統計値とP値が示される。リスク比とオッズ比の場合は自然対数に変換された計算結果が示される(図10)。

metaforには他のメタアナリシスの手法に対応した関数も用意されている(表1)。

rma.mv()関数では各研究で比較されている介入が同じでない場合に、間接的な比較を行う、いわゆる

アウトカム4: 入院日数							
研究コード	対照群			介入群			ラベル
	総例数	平均値	標準偏差	総例数	平均値	標準偏差	
author	n2i	m2i	sd2i	n1i	m1i	sd1i	label
Eriksson 1995	20	3.4	1.9	20	3.1	3	Author Year
Styrud 2006	124	2.6	1.2	128	3	1.4	Appendectomy
Turhan 2009	183	2.4	0.14	107	3.14	0.1	Antibiotics
Vons 2011	119	3.04	1.5	120	3.96	4.87	Days in hospital
							Mean Difference
							MD

図8 アウトカムが連続変数で測定される場合の例

```
> est=escal(measure=es, ai=tpos, bi=tneg, ci=cpos, di=cneg, data=dat, append=TRUE)
> summary(est)
  study  author tpos tneg cpos cneg  af hypertension  label
1     1    IST-3 2012 961 554 986 534 0.30          0.70 Trial Year
2     2  EPITHE 2008  28  24  29  20 0.43          0.70 Placebo
3     3  ECASS  II 1998 187 222 211 180 0.24          0.52 Alteplase
4     NA      NA   NA   NA   NA   NA   NA          NA mRS>1
5     NA      NA   NA   NA   NA   NA   NA          NA Risk Ratio
6     NA      NA   NA   NA   NA   NA   NA          NA      RR

  yi    vi    sei    zi    ci.lb    ci.ub
1 -0.0224 0.0007 0.0271 -0.8247 -0.0756 0.0308
2 -0.0945 0.0306 0.1748 -0.5407 -0.4371 0.2481
3 -0.1658 0.0051 0.0713 -2.3246 -0.3055 -0.0260
4      NA      NA      NA      NA      NA      NA
5      NA      NA      NA      NA      NA      NA
6      NA      NA      NA      NA      NA      NA

> res=rma(yi, vi, data=est, method="REML")
Warning message:
In rma(yi, vi, data = est, method = "REML") :
  Studies with NAs omitted from model fitting.
```

図9 escal()関数の実行と結果の表示

network meta-analysisを行うことができる。

Peto法ではオッズ比が効果指標として統合されるが、上記のescal()関数を用いた y_i , v_i の計算は必要がない。tpos, tneg, cpos, cnegのそれぞれの症例数から計算が行われる。これら4つの変数の値をrma.peto()関数の引数であるai, bi, ci, diに格納した上で、rma.peto()を実行することで解析される。上記のデータでは以下のスクリプトで実行できる。

→#(12)

```
res=rma.peto(ai=tpos, bi=tneg, ci=cpos, di=cneg)
```

なお、Peto法はアウトカムの発生頻度が低い場合に適した方法とされている。

結果は以下の通りである(図11)。

Mantel-Haenszel法であれば、以下のスクリプトを実行する。measureを省略するとオッズ比(OR)が算出される。リスク比はRR、率差はRDで指定できる。

→#(13)

```
res=rma.mh(ai=tpos, bi=tneg, ci=cpos, di=cneg, measure="OR")
```

② フォレストプロットおよびFunnel plotの作成

メタアナリシスの実行後、関数forest()およびfunnel()を用いて、フォレストプロットとFunnel plotを作成し表示することができる。

いずれも、atransf=expと指定することによって、対数変換前のリスク比の値が示されるが、スケールは対数のままであり、信頼区間は左右対称になる。

フォレストプロットの作成

一番単純なスクリプトとしては、rma()関数の実行結果を格納した変数resを引数として与えることで、フォレストプロットを描くことができる。この場合は、研究名がStudy 1, Study 2,...というように表示される(図

```
> summary(res)

Random-Effects Model (k = 3; tau^2 estimator: REML)

  logLik deviance      AIC      BIC     AICc
  1.7492  -3.4985    0.5015   -2.1122   12.5015

tau^2 (estimated amount of total heterogeneity): 0.0051 (SE = 0.0107)
tau (square root of estimated tau^2 value):      0.0711
I^2 (total heterogeneity / total variability):   50.34%
H^2 (total variability / sampling variability):  2.01

Test for Heterogeneity:
Q(df = 2) = 3.6244, p-val = 0.1633

Model Results:

estimate      se      zval      pval     ci.lb     ci.ub
-0.0764    0.0578   -1.3213    0.1864   -0.1897    0.0369

---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

図10 メタアナリシスの結果表示

表1 metaforで使用できるメタアナリシスのモデルと関数名

Peto法	rma.peto()
Mantel-Haenszel法	rma.mh()
一般化線形(混合効果)モデル Generalized linear (mixed effects) model	rma.glmm()
多変量・マルチレベル線形(混合効果)モデル Multivariate/Multilevel linear (mixed effects) model	rma.mv()

```
> summary(res)

Fixed-Effects Model (k = 3)

  logLik deviance      AIC      BIC     AICc
  1.2867   2.8228   -0.5734   -1.4748   3.4266

Test for Heterogeneity:
Q(df = 2) = 2.8228, p-val = 0.2438

Model Results (log scale):

estimate      se      zval      pval     ci.lb     ci.ub
-0.1244    0.0658   -1.8903    0.0587   -0.2534    0.0046

Model Results (OR scale):

estimate     ci.lb     ci.ub
  0.8830    0.7762    1.0046
```

図11 Peto法によるメタアナリシスの結果の表示

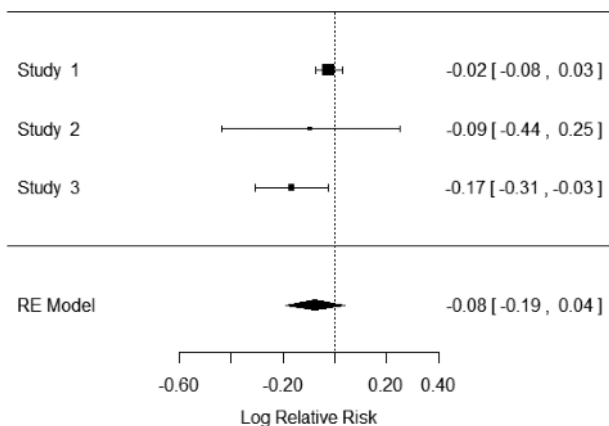


図12 単純なフォレストプロットの表示

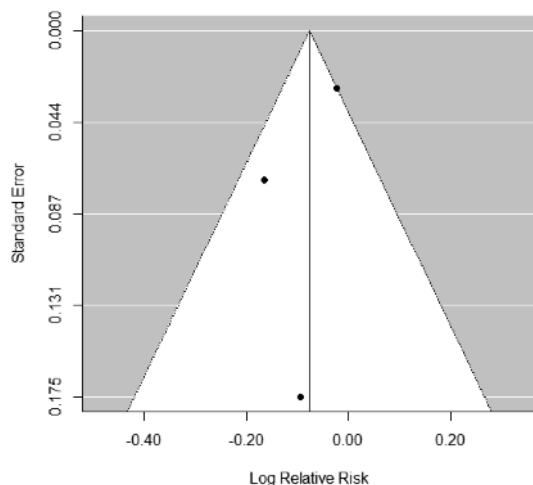


図13 Funnel plotの表示

12)。
→ # (14)
forest(res)

funnel plotの作成

→ # (15)
funnel(res)

図13に示すように、それぞれグラフが表示される。グラフを選択してファイルメニューからファイルとして保存したり、クリップボードにコピーしたりできる。右クリックでビットマップ画像としてコピーしMicrosoft Word、PowerPointなどに貼り付けることもできる。

③ より詳細なフォレストプロットの作成

X軸の最小値、最大値、ラベルの位置などを計算して、研究名と2群のラベル名および総症例数とアウトカム+例の症例数を描画するスクリプトを以下に示す。ラベル名はExcelの表でlabelのカラムに書き込んだデータを用いる。

→ # (16)
fsfn=1.0 #font size for funnel plot.
fs=0.9 #font size for forest plot.
dwid=11.3 #window device width.
snum=res\$k

```
takasa=snum*0.32+3.2 #window device height
(par("din"))
if(takasa>6){
fs=fsfn*6/takasa #adjusted font size for forest
plot.
dwid=dwid*6/(takasa-1) #window device width.
}
source=lab[1] #Study label
cgr=lab[2] #Control group label
egr=lab[3] #Experimental group label
outyes=lab[4] #Outcome label
em=lab[5] #Effect measure label
if(is.na(lab[7])){ #Method if "Peto" or "MH",
if not "IV"
mod="IV"
}else{
if(lab[7]=="){
mod="IV"
}else{
mod=lab[7]
}
}
xax=res$yi[1:length(res$yi)]
wid=sqrt(res$vi[1:length(res$vi)])*1.96
xmin=min(xax-wid)
xmax=max(xax+wid)
tic=xmax-xmin
xmi=-tic*3
xma=tic*1.5
slmi=-tic*2
kan=(xma-xmi)/20
linenum=length(res$yi)+2
#forest plot
dev.new(width=dwid,height=takasa)
forest(res,cex=fs,atransf=exp,xlim=c(xmi,xma),xlab=em,
slab=dat$author, ilab=cbind(nc,ci,nt,ai),ilab.
xpos=c(slmi-0.3*kan,slmi+0.9*kan,slmi+2.5*kan,
slmi+3.7*kan),ilab.pos=c(4,4,4,4))
text(slmi-2.8*kan,-1,pos=4,mod,cex=fs)
text(xmi,linenum,pos=4,source,cex=fs)
text(slmi-0.3*kan,linenum,pos=4,"Total",cex=fs)
text(slmi+0.9*kan,linenum,pos=4,outyes,cex=fs)
text(slmi+2.5*kan,linenum,pos=4,"Total",cex=fs)
text(slmi+3.7*kan,linenum,pos=4,outyes,cex=fs)
text(slmi-0.3*kan,linenum+1,pos=4,cgr,cex=fs)
text(slmi+2.5*kan,linenum+1,pos=4,egr,cex=fs)
text(xma,linenum,pos=2,paste(em,"[ 95%CI ]",sep="
"),cex=fs)
さらに、res変数からデータを抽出して、効果指標統
合値に対するz値とp値、Q統計値とp値、τ2値、I2値を
書き込むため、以下のスクリプトを実行する。
→ # (17)
#z and p value
```

```

zstr=toString(round(res$zval,digits=2))
text(slmi-0.8*kan,-0.8,pos=4,paste
("z=",zstr,sep=""),cex=fs)
pzstr=toString(round(res$pval,digits=5))
text(slmi+0.8*kan,-0.8,pos=4,paste
("p=",pzstr,sep=""),cex=fs)
#Q and p value
qstr=toString(round(res$QE,digits=2))
text(slmi-0.8*kan,-1.6,pos=4,paste("Q=",
qstr,sep=""),cex=fs)
pqstr=toString(round(res$QEp,digits=5))
text(slmi+0.8*kan,-1.6,pos=4,paste("p=",
pqstr,sep=""),cex=fs)
#tau^2 and I^2
tau=toString(round(res$tau2,digits=2))
text(slmi+2.6*kan,-0.8,pos=4,"tau",cex=fs)
text(slmi+3.3*kan,-0.8,pos=3,"2",offset=0.06,cex=fs*0.8)
text(slmi+3.2*kan,-0.8,pos=4,paste("=",tau,
sep=""),cex=fs)
htwo=toString(round(res$I2,digits=2))
text(slmi+2.6*kan,-1.6,pos=4,"I",cex=fs)
text(slmi+3*kan,-1.6,pos=3,"2",offset=0.06,cex=fs*0.8)
text(slmi+3.2*kan,-1.6,pos=4,paste("=",htwo,
sep=""),cex=fs)

```

実行結果は以下の通りである (図 14)。

ラベルの文字が重なった場合には、プロットのウィンドウの大きさを左右上下に拡大することで調整できる。

効果指標の値と標準誤差に基づくメタアナリシス

rma()関数へ直接リスク比あるいはオッズ比の自然対数の値とその分散あるいは標準誤差を渡して計算することも可能である。たとえば、以下のように各研究のハザード比とその標準誤差からメタアナリシスを実行する場合を例示する (図 15)。

フォレストプロット作成時に必要な対照群および介入群の症例数を変数 nc, nt に格納し、rma()関数でメタアナリシスを実行する。

```

→ # (18)
nt=dat$nt          #Experimental group number of
participants
nc=dat$nc          #Control group number of
participants
res=rma(yi=dat$yi,sei=dat$sei,method="REML")
→ # (11)
summary(res)

```

結果を見ると、estimateすなわちハザード比の自然対数の統合値は-0.241でci.upすなわち95%信頼区間の上限値は0.0561でpvalすなわちP値は0.1045であることが分かる。

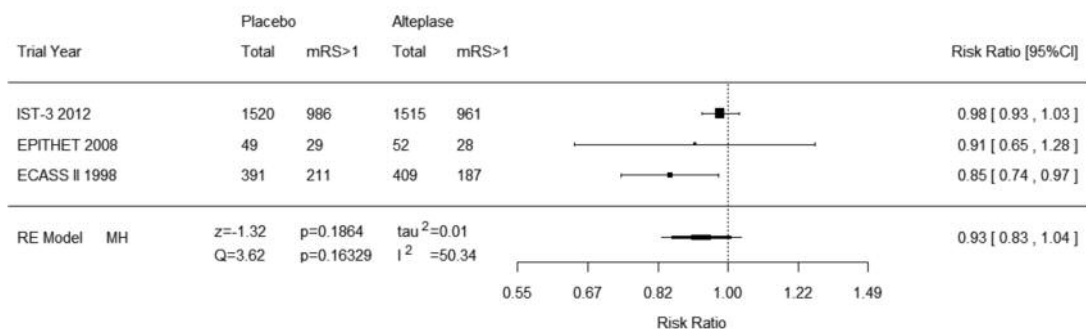


図 14 詳細なフォレストプロットの表示

研究コード	介入群 総例数	対照群 総例数	効果指標値	標準誤差	ラベル
author	nt	nc	yi	sei	label
25 TACE RCT					
29 Pelletier G2008		37	36	-0.0834	0.2659 Author Year
30 Doffoel M 2008		62	61	-0.0726	0.1972 BSC
31 Lo CM 2002		40	40	-0.6931	0.245 TACE
32 Llovet JM 2002		40	35	-0.755	0.4661 Death
33 Groupe d'Etude 1995		50	46	-0.3425	0.2303 Hazard Ratio
34 Pelletier G 1990		21	21	0.3946	0.343 HR

図 15 効果指標の値と標準誤差によるメタアナリシスのためのデータ

```

> summary(res)

Random-Effects Model (k = 6; tau^2 estimator: REML)

  logLik deviance      AIC      BIC      AICc
-2.5117  5.0234   9.0234   8.2423  15.0234

tau^2 (estimated amount of total heterogeneity): 0.0574 (SE = 0.0824)
tau (square root of estimated tau^2 value):      0.2395
I^2 (total heterogeneity / total variability):    44.73%
H^2 (total variability / sampling variability):   1.81

Test for Heterogeneity:
Q(df = 5) = 9.3296, p-val = 0.0966

Model Results:

estimate      se      zval      pval      ci.lb      ci.ub
-0.2417      0.1489  -1.6234   0.1045   -0.5334    0.0501

---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```

図16 メタアナリシの結果の表示 (図15のデータ)

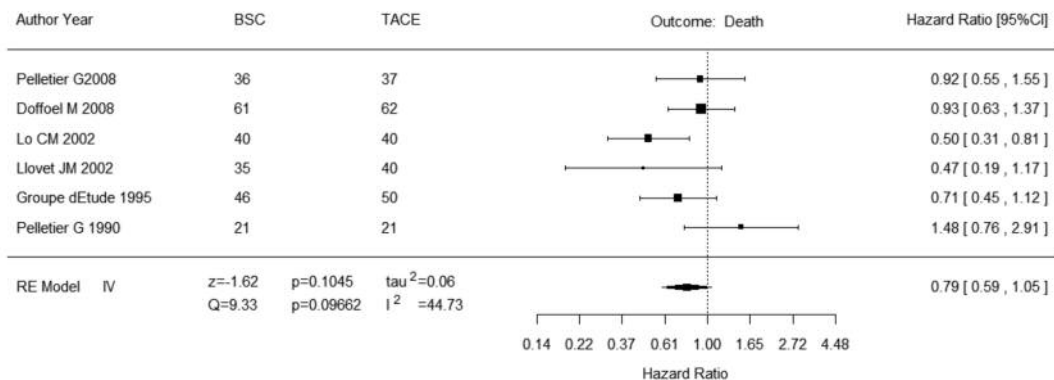


図17 フォレストプロットの表示

さらに、上記#12を実行後、下記の#(19)のスク립トを実行し、さらに#(15)を実行して、フォレストプロットを作成する (図17)。#(19)は#(14)とは症例数の表示が異なる。

→ #(19)

```

source=lab[1]          #Study label
cgr=lab[2]             #Control group label
egr=lab[3]             #Experimental group label
outyes=lab[4]          #Outcome label
em=lab[5]              #Effect measure label
xax=res$yi[1:length(res$yi)]
wid=sqrt(res$vi[1:length(res$vi)])*1.96
xmin=min(xax-wid)
xmax=max(xax+wid)
tic=xmax-xmin
xmi=-tic*3
xma=tic*1.5
slmi=-tic*2
kan=(xma-xmi)/20
linenum=length(res$yi)+2
dev.new(width=dwid,height=takasa)
forest(res,cex=fs,atransf=exp, xlim=c(xmi,xma),xlab=em,

```

```

slab=dat$author,ilab=cbind(nc,nt),ilab.xpos=c(slmi-
0.3*kan,slmi+2.5*kan),ilab.pos=c(4,4))
text(slmi-2.8*kan,-1,pos=4,"IV",cex=fs)
text(xmi,linenum,pos=4,source,cex=fs)
text(slmi-0.3*kan,linenum,pos=4,cgr,cex=fs)
text(slmi+2.5*kan,linenum,pos=4,egr,cex=fs)
text(xma,linenum,pos=2,paste(em,"[95%CI]",sep="
"),cex=fs)
text(0,linenum,paste("Outcome: ",outyes),cex=fs)

```

Funnel plotの非対称性の検定

Funnel plotは目視により出版(報告)バイアスの有無の判定に役立てることができるが、非対称性の有無を統計的に解析する手法として Egger³⁾の方法と Begg⁴⁾の方法がよく用いられており論文でも報告されていることが多い。Funnel plotでX軸とY軸に相関があり直線回帰があてはまるかどうかを調べる方法で前者は通常の直線回帰、後者は Kendall rank correlationを調べる方法である。いずれもP値が<0.05になれば非対称性があると判定される。ただしこれらの方法で出版バイアスの有無を判定することには限界があることが知られてい

るのであくまでひとつの目安としてとらえるべきである。

Rではregtest()でEggerの検定を、ranktest()でBegg検定を実行できる。上記のrma()関数の結果を解折対象として渡すとP値を含む結果が得られる。

→#(20)

```
regtest(res, model="lm", predictor="sei", ret.fit=TRUE)
```

modelはrmaまたはlmで古典的なEggerの方法の場合はlmとし、混合効果メタリグレッションモデルmixed-effects meta-regression modelの場合は、rmaとする。ret.fitはTRUEにすると回帰分析の結果を出力してくれる。またregtest.rma()の表記でも同じ動作をする(図18)。

→#(21)

```
ranktest(res)
```

Beggの検定を実行する(図19)。

なおranktest.rma()でも同じ動作をする。resはrma()の結果である。

詳細なFunnel plotの作成

次のように、regtestおよびranktestの結果をeggerおよびbeggの変数に格納した後、以下のスクリプトを実行するとFunnel plotにそれらの結果を書き込んだグラフを作成することができる(図20)。

→#(22)

```
egger=regtest(res)
begg=ranktest(res)
dev.new(width=6,height=6)
funnel(res,xlab=paste(em," ",outyes,sep=""))
funmax=par("usr")[3]-par("usr")[4]
gyou=funmax/12
fxmax=par("usr")[2]-(par("usr")[2]-par("usr")[1])/40
text(fxmax,gyou*0.5,"Begg's test",pos=2,cex=fsfn)
kentaу=toString(round(begg$tau,digits=3))
text(fxmax,gyou*1.2,paste("Kendall's tau=",kentaу,sep=""),
pos=2,cex=fsfn)
kenp=toString(round(begg$pval,digits=5))text(fxmax,gyou*1.9,paste("p=",kenp,sep=""),pos=2,cex=fsfn)
text(fxmax,gyou*3.5,"Egger's test",pos=2,cex=fsfn)
```

```
> regtest(res, model="lm", predictor="sei", ret.fit= TRUE)

Regression Test for Funnel Plot Asymmetry

model:      weighted regression with multiplicative dispersion
predictor:  standard error

Call:
lm(formula = yi ~ X, weights = 1/vi)

Weighted Residuals:
     1     2     3     4     5     6
0.6039 0.7498 -1.8624 -0.9493 -0.4807  1.9387
attr(,"measure")
[1] "GEN"

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  -0.1529     0.6514  -0.235   0.826
X             -0.3424     2.5014  -0.137   0.898

Residual standard error: 1.524 on 4 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.004661, Adjusted R-squared:  -0.2442
F-statistic: 0.01873 on 1 and 4 DF, p-value: 0.8977

test for funnel plot asymmetry: t = -0.1369, df = 4, p = 0.8977
```

図18 Funnel plotの非対称性の検定 (Eggerの検定)

```
> ranktest(res)

Rank Correlation Test for Funnel Plot Asymmetry

Kendall's tau = -0.0667, p = 1.0000
```

図19 Funnel plotの非対称性の検定 (Beggの検定)

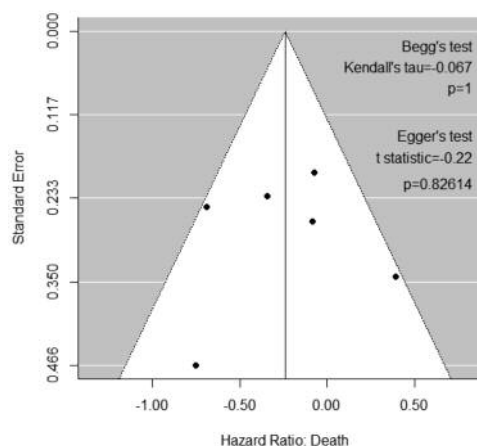


図20 Funnel plotの非対称性の検定結果を書き入れたグラフの出力

```
tstat=toString(round(egger$zval,digits=3))
text(fxmax,gyou*4.2,paste("t      statistic=",tstat,sep="" )
, pos=2,cex=fsfn)
tstap=toString(round(egger$pval,digits=5))
text(fxmax,gyou*5.1,paste("p=",tstap,sep="" ),pos=2,cex=f
sfn)
```

メタリグレーション

metafor に付属する dat.bcg をデータとして用いてメタリグレーションを行ってみる²⁾。メタリグレーションでは、研究レベルでの共変量の効果指標への影響を解析する。たとえば、BCGの結核予防効果が研究の実施された場所の緯度や研究の実施された年度に影響を受ける可能性が考えられる。

metafor をロードするとこのデータが使えるようになっているので、data(dat.bcg) を実行し、dat=dat.bcg で変数 dat にデータを格納して、形式を整えた上で、上記の手順で解析が可能である (図21)。

```
→ # (23)
data(dat.bcg)
dat=dat.bcg
```

```
> data(dat.bcg)
> dat=dat.bcg
> dat
      trial      author year tpos  tneg cpos  cneg ablat      alloc
1         1      Aronson 1948   4   119   11  128   44  random
2         2 Ferguson & Simes 1949   6   300  29  274   55  random
3         3 Rosenthal et al 1960   3   228  11  209   42  random
4         4 Hart & Sutherland 1977  62 13536 248 12619  52  random
5         5 Frimodt-Moller et al 1973  33  5036  47  5761  13  alternate
6         6 Stein & Aronson 1953 180 1361  372 1079  44  alternate
7         7 Vandiviere et al 1973   8  2537  10  619   19  random
8         8 TPT Madras 1980 505 87886 499 87892  13  random
9         9 Coetzee & Berjak 1968  29  7470  45  7232  27  random
10        10 Rosenthal et al 1961  17  1699  65  1600  42  systematic
11        11 Comstock et al 1974 186 50448 141 27197  18  systematic
12        12 Comstock & Webster 1969   5  2493   3  2338  33  systematic
13        13 Comstock et al 1976  27 16886  29 17825  33  systematic
> |
```

図21 metafor に付属するサンプルデータ dat.bcg の読み込みと表示

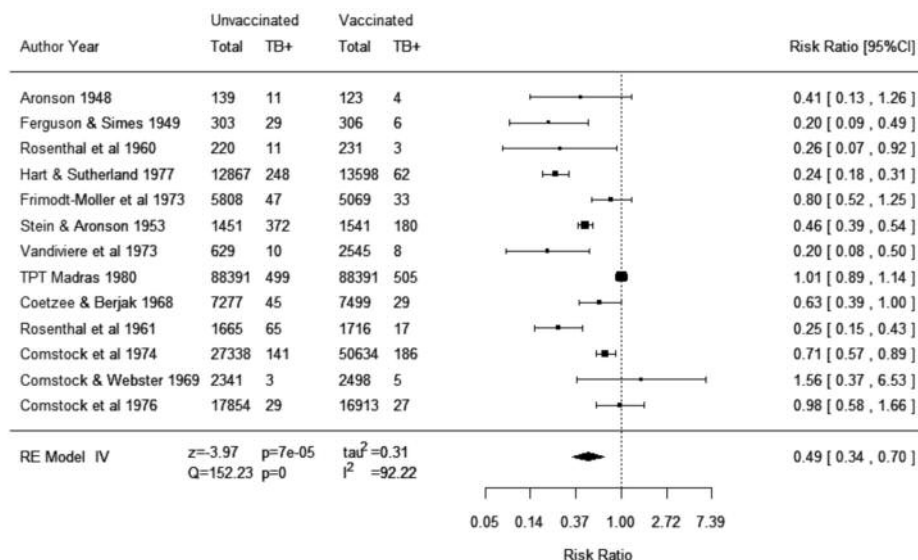


図22 dat.bcg のメタアナリシスの結果のフォレストプロット

この時点での結果は以下のごとくである (図23)。
P値はyearの方が0.8966で ablatの方が0.0062であった。

まず、年度を1970に固定して、緯度とリスク比の関係をプロットするため以下のスクリプトを実行した。

```
→ #26
preds=predict(resmr, newmods=cbind(1970, seq
(from=10, to=60, by=2)), tranf=exp, add=TRUE)
wi=1/sqrt(est$vi)
size=0.5+3*(wi-min(wi))/(max(wi)-min(wi))
plot(xlim=c(10,60),ylim=c(0.2, 2),est$ablat, exp(est$yi),
pch=19,cex=size, xlab="Latitude", ylab="Risk ratio",
las=1, bty="o", log="y")
lines(seq(from=10, to=60, by=2), exp(preds$pred))
lines(seq(from=10, to=60, by=2), exp(preds$ci.lb),
lty="dashed")
lines(seq(from=10, to=60, by=2), exp(preds$ci.ub),
lty="dashed")
```

得られたグラフを示す。縦軸は対数スケールでプロットされるが値は対数変換前のリスク比の値で示される (図24)。

緯度が高いところで行われた研究ほどリスク比が小さくなる傾向が認められることが分かる。

次に、緯度を35に固定して、年度とリスク比の関係をプロットしてみる。

X軸が年度になるのが、1940から1985の範囲に設定した。

```
→ #27
preds=predict(resmr, newmods=cbind(seq(from=1940,
to=1985, by=2), 35), tranf=exp, add=TRUE)
wi=1/sqrt(est$vi)
size=0.5+3*(wi-min(wi))/(max(wi)-min(wi))
plot(xlim=c(1940,1985),ylim=c(0.2, 2),est$year,
exp(est$yi), pch=19,cex=size, xlab="Year", ylab="Risk ratio",
las=1, bty="o", log="y")
lines(seq(from=1940, to=1985, by=2), exp(preds$pred))
```

```
> summary(resmr)
Mixed-Effects Model (k = 13; tau^2 estimator: REML)

logLik deviance AIC BIC AICc
-8.1069 16.2137 24.2137 25.4241 32.2137

tau^2 (estimated amount of residual heterogeneity): 0.1108 (SE = 0.0845)
tau (square root of estimated tau^2 value): 0.3328
I^2 (residual heterogeneity / unaccounted variability): 71.98%
H^2 (unaccounted variability / sampling variability): 3.57
R^2 (amount of heterogeneity accounted for): 64.63%

Test for Residual Heterogeneity:
QE(df = 10) = 28.3251, p-val = 0.0016

Test of Moderators (coefficient(s) 2,3):
QM(df = 2) = 12.2043, p-val = 0.0022

Model Results:

estimate se zval pval ci.lb ci.ub
intrcpt -3.5455 29.0959 -0.1219 0.9030 -60.5724 53.4814
year 0.0019 0.0147 0.1299 0.8966 -0.0269 0.0307
ablat -0.0280 0.0102 -2.7371 0.0062 -0.0481 -0.0080 **

---
Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

図23 メタリグレッションの結果出力

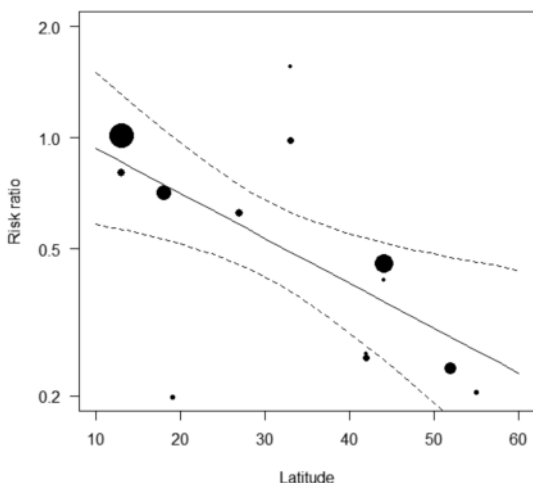


図24 緯度を共変量としたメタリグレッションの結果

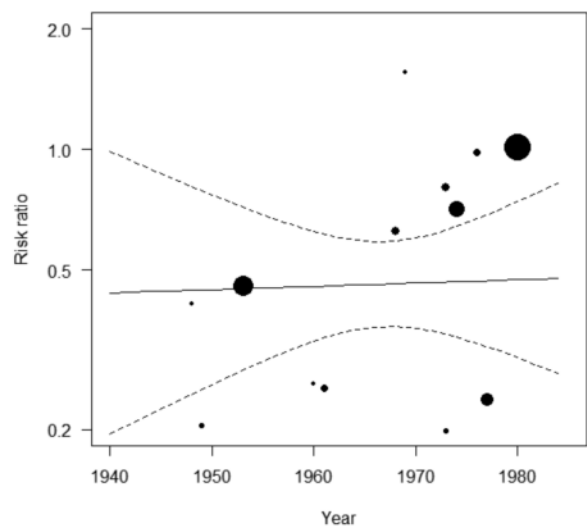


図25 年度を共変量としたメタリグレッションの結果

```
lines(seq(from=1940, to=1985, by=2), exp(preds$ci.lb),
      lty="dashed")
lines(seq(from=1940, to=1985, by=2), exp(preds$ci.ub),
      lty="dashed")
```

得られたグラフを示す。縦軸は対数スケールでプロットされるが値は対数変換前のリスク比の値で示される(図25)。

研究が施行された年度とリスク比には関連の無いことが分かる。

5. 感度分析 Sensitivity analysis

研究の属性によって、一部の研究を除外してメタアナリシスを実行し、結果がどの程度変動するかを見るのが感度分析である。metaforで感度分析を行う場合、研究の属性を示す変数をあらかじめ入力しておいて、その値によって除外するあるいは採用する研究を指定してメタアナリシスを実行することができる。もうひとつの方法は、研究一覧を表示させ、datの行番号を指定してそれらの研究を除外あるいは採用してメタアナリシスを実行する方法である。これらを実行するスクリプトを示す。

```
→ # (28)
```

```
dat0=dat
```

このスクリプトでdatのデータをdat0にコピーする。その上で以下のいずれかを実行し、datに対してメタアナリシスを実行する。この例では、allocという変数に研究の属性が入力されている。

allocがrandomの研究のみをメタアナリシスの対象にする。

```
dat=dat0[dat0$alloc=="random",]
```

allocがrandom以外の研究のみをメタアナリシスの対象にする。

```
dat=dat0[dat0$alloc!="random",]
```

また、行数を指定して対象にする研究を選択することもできる。

datの行1,3,4,7,8,9の研究のみをメタアナリシスの対象にする。

```
dat=dat0[c(1:4,7:9),]
```

5, 6行目を除外するという記述も可能である。

```
dat=dat0[-c(5,6)]
```

datの内容は選択された研究だけになるので、メタアナリシスを実行する。たとえば、図21に示すデータの内研究10から13だけでメタアナリシスを実行するには、次のスクリプトに続いて、→#(5)→#(8)→#(9)→#(11)→#(16)→#(17)を順次実行する。

```
→ # (29)
```

```
dat=dat0[10:13,]
```

その結果得られたフォレストプロットは以下の通りである(図26)。

この様にして感度分析を行った後、再度datの内容を元のデータに戻すには次のスクリプトを実行する。再度別の研究の組み合わせを選択してメタアナリシスを実行する場合は、上記を繰り返す。

```
→ # (30)
```

```
dat=dat0
```

また、escal()関数で、subsetという引数が用意されているので、これを用いて感度分析を行うこともできる。ただし、この方法ではフォレストプロットの作成には、変数の設定が合わないので、より詳細なフォレストプロットの作成で述べた方法は使えない。

```
→ # (31)
```

```
slctno=c(1:4,7:9)
```

```
est=escalc(measure="RR", subset=slctno, ai=tpos,
           bi=tneg, ci=cpos, di=cneg, data=dat, append=TRUE)
```

```
summary(est)
```

```
res=rma(yi, vi, data=est, method="REML")
```

最後に

Rはプログラミング言語としての側面が強く、IBM SPSSやJMPのようなソフトウェアパッケージに比べると

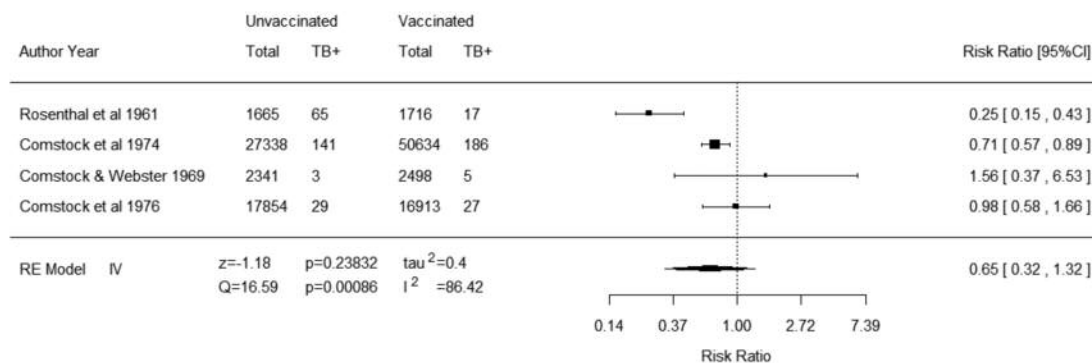


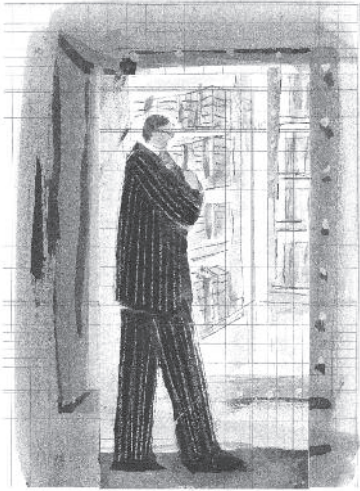
図26 感度分析の結果
割り付けがシステマティックに行われた研究のみの場合

とユーザーインターフェースが異なるため、使いにくいと感じられる人が多いと思う。一方で、Excelなどのスプレッドシートを用いてデータを用意することは広く行われており、FileMakerなどのデータベースソフトウェアからもスプレッドシート形式でデータを出力することもできる。Rにもスプレッドシートとのデータのやり取りを行うための関数が用意されており、今回はそれを用いてメタアナリシスのためのデータを準備し、metaforパッケージを用いてメタアナリシスを実行する方法について解説した。metaforでできることを自分でスクリプトを書いて実行することも可能であるが、metaforは適用が広範囲であり、同じものを作るには相当な時間がかかるはずである。Viechtbauer氏に感謝しながら活用するのがアカデミアのあり方ではないかと思う。詳細なフォレストプロット作成および詳細なFunnel plot作成のスクリプトは氏のスクリプトに筆者が加筆したものである。

本稿で記述したスクリプトとサンプルデータはzipファイルとしてダウンロード⁵⁾できるようにしたので活用していただきたい。スクリプトのファイルはimic_metafor_tm_ansi.RというテキストファイルでRからスクリプトを開くで開いて、それぞれの部分を上記の手順に従って、実行させることができる。

文献

- 1) Viechtbauer W: Package metafor. (<http://cran.r-project.org/web/packages/metafor/metafor.pdf>)
- 2) Viechtbauer W: Conducting Meta-Analyses in R with the metaphor Package. J Stat Soft 2010;36:1-48. (<http://www.jstatsoft.org/v36/i03/paper>)
- 3) Egger, M., Davey Smith, G., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. British Medical Journal. 1997; 315:629-634.
- 4) Begg, C. B., & Mazumdar, M. (1994). Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. Biometrics. 1994;50:1088-1101.
- 5) http://zanet.biz/R/imic/imic_metafor_tm.zip



STAP細胞論文のゆくえ

あいみっく * 連載

論文発表の倫理 ②4

山崎 茂明

Shigeaki Yamazaki

愛知淑徳大学人間情報学部 教授

1. まだ、理由は明らかになっていない

2014年4月1日の調査委員会報告も、著者たちを欠いたままの報告会が企画された。調査委員会の報告がなされ、2点が不正行為 (misconduct) と認められたという結論が公表され、記者会見が行われた。ただし、なぜこのような研究不正がなされたのか、その動機や理由が示されたわけではない。不正予防のための委員会を立ち上げると宣言していたが、理由の解明なくして予防対策を検討することは不可能である。実態解明をおざなりにし、対策作りに前のめりになっている。不正行為の全体像を明らかにすることなくして、次の段階へは進めない。理化学研究所 (理研) がメディア向けにどのように広報し、組織の存在をアピールする場として演出していったのか、広報活動についても検証されるとよい。

2. 発端は小さなミス

2014年1月30日発行のNatureに掲載された小保方晴子氏を筆頭にした2論文は、新しい万能細胞として名づけられたSTAP細胞の発見を告げ、科学界だけでなくマスコミにも大きく取りあげられた。日本を代表する研究機関である理研からの研究成果であり、共著者には再生医学研究の著名な研究者があげられていた。STAP細胞の発見は、これまでの教科書を書き替えるものであり、快挙としてメディアや社会に受容された。その1週間後、専門家からNature誌のArticle記事に掲載された電気泳動画像の不自然さがインターネット上のブログなどで指摘され、2月13日に理研も調査に取り組むと発表した。ただし、科学的な事実の検証を行うと宣言しながら、「研究成果は揺るがない」と述べていた。

Nature誌のLetter記事についても問題が指摘された。共同研究者 (若山教授) は朝日新聞の取材に「同じマウスで角度が違う写真を2回使ってしまう、一方の削除を忘れた単純ミス」と説明した (朝日新聞2月18日)。これらを含め不適切な画像データの扱いが調査された。共同研究者や理研も、ノーベル賞級の結果に影響する

ものではないと、ミスを小さなものと説明していた。小保方氏の過去の研究に「画像データの使い回し」があり、ハーバード大の共同研究者は、すでに掲載誌に訂正記事を求めており誠実に処していると答えていた。これまでの不正行為事例では、不正が常習的になされることが多くみられただけに、過去の使いまわしは気になった。

2月19日、AERA誌より電話インタビューがあり、さらにメールでの質問に答え、最終的に短いコメントが掲載された。疑問は提起されだしていたが、全体像が見えたわけではない。公式に発言するには情報が不足していると思ったが、これまでの不正行為事例でよく見られる言動が気になった。それが、「一方の削除を忘れた単純ミス」という上記の若山教授の発言であった。Nature誌のレター欄は短報ではあるがオリジナルな研究論文で占められ、図表は必要最小限のものに厳選されていると一般には理解されている。若山教授は、さらに小保方氏が「論文を何度も書き直し、最終的に2枚目の写真は本文と関係がなくなっているが、削除を忘れた」と述べていたと伝えた。このような写真を、Nature誌が気づかずに審査を通るのだろうか。AERA (2014年3月3日号) の記事は2月21日に校了し、24日に発売される。情報は十分ではなかったが、共著者はもちろん、理研やNature誌も、なぜ発表を急いでいたのかという疑問を表明した。STAP細胞論文をめぐる議論がどのように展開するか不明であったが、この時点での思いを記録しておくことにした。

インターネット上のブログや、新聞メディアを通して、次々と疑義が発生し、波紋は広がるばかりであった。しかし、発表時のメディアへの積極的な対応からすると、疑問への説明に関しては科学者としての誠実さが不足している。世界的な発見という結果に影響するものではないと判断されても、それを支える実験と論文発表へのずさんさは消えることがない。発表を急いでいたのは、小保方氏だけでなく、所属機関や、Nature誌側も同じであり、画像を中心に厳しい審査がされるべきであった。偉大な結果であり、小さなミスなど気にするなという姿勢は、科学界で共有すべき価

値ではない。再現実験が共同研究者でもうまくいかなかったにもかかわらず、「簡単」にできると述べたという発言など、責任ある研究者行動から逸脱している。

生命科学分野では、画像データをめぐる改ざんやねつ造は頻発しており、1997年に公表されたヘルマン・ブラッハ事件はドイツにおける不正行為への本格的な対策へ取り組む契機となった¹⁾。また、科学研究の世界で、実験データの付け替えや使いまわしが常態化している危険はないだろうか。さらに、結論を変化させるものでなければ、実験データをきれいに加工することはかまわないと考えていないだろうか。データクッキングは改ざんであり、不正行為のひとつである。誤りを意図的に小さく説明していることにたいして危なさを感じた。

3. コピペ問題とSTAP細胞捏造事件の異様さ

ブログなどで指摘されている「塩化カリウム」や「EDTA (EDTA)」が訂正されないまま投稿され一流誌に採用されたことは、小さなミスや知らなかったでは済まない。コピペ問題は、STAP論文の「小さなミス」のひとつかもしれないが、写真の取り違えを含め、不注意な関連論文の利用など、ノーベル賞級と宣伝された論文の持つ問題事項の多さに驚いた。Nature (Vol.505,p.641,2014) 誌のレター論文の末尾の Author contributionsを見ると、11名の共著者の役割が示され、小保方氏と笹井氏が原稿を執筆したと明記され、連絡責任著者には小保方、笹井、若山の3氏があげられている。しかし、誰が実際に書き、全体を統括した人は誰なのか。専門家なら見逃さないようなミスが散見される理由は、ゴーストライターが関与していたからなのか。共著者全員から、個別に寄与内容が説明されるべきである。共著者が投稿原稿を注意深く読めば気づくものであり、誰も気づかずに投稿され、Natureに受理された。そして、初稿ゲラの段階でも指摘する人がいなかった。共著者は小さなピースのひとつでしかなく、誰が全体を説明できるのだろうか。

罪の意識を感じさせることなく、これだけのミスコンダクトが行われたことは異様である。さらに、3月11日には、小保方氏の学位論文をめぐる盗用が明らかにされた。盗用に当たるコピペは、早稲田大学へ提出した博士論文の背景 (Background) 部分で20頁に渡っていた。Nature論文ではコピペしたままでチェックをしなかったため、塩化カリウム (KCl) が“KC1”に変換されていたのに気づかず、古い実験装置やソフトもそのままであり、共同研究者やNature誌も指摘できなかった。新型万能細胞についての研究内容は、理解できなくても、研究行動のずさんさは誰でも理解できる。研究生活の開始から、実験データの不適切な扱いは常態化していたのではないか。そして、罪悪感もなしにコピペを行い、電気泳動の作図にあたり、コピーしては

いけないとは知らなかったという発言になった。若手研究者としてラボの責任者に抜擢され、再生医療研究をリードする逸材として喧伝された人物像とは大きく異なる。

4. 撤回処理は理解されていたか

3月14日の午後、理研による調査委員会中間報告が行われた。数日前からの、メディアからの取材で、撤回に関係する問い合わせが多くあった。会見を聞きながら、改めて撤回について確認する必要があると思った。

レフェリーシステムをへて正式に出版された論文は、社会で共有するのにふさわしい知識 (public knowledge) に位置づけられる²⁾。つまり、撤回は著者や出版者が、不正行為や誠実な誤り (honest error) などによる根拠の崩れた知識を、これ以上社会に放置しないようにするものである。そのため、理想的には撤回文書は著者全員で了解されサインされるべきである。しかし、一部の著者が同意しない事例もあり、その際は、筆頭著者や連絡責任著者 (コレスポンディングオースー) が、特定の著者が撤回に応じないことを明示し、著者を代表して撤回文書をジャーナルに提出するべきである。著者全員の同意サインが準備できないとして撤回を引き伸ばす行為は、誤った知識を科学界に放置することになる。

また、不正が示されながらも、著者が撤回に同意しない事例も存在する。このような場合は、ジャーナルの編集者が、「懸念表明 (expressions of concern)」を掲載し、誤った情報が流通しないよう読者に伝える対応が可能である。パーモント大学医学校のポールマン教授による捏造事件では、Annals of Internal Medicine誌のソックス委員長がポールマンの不正論文を対象に懸念表明を掲載した事例があった³⁾。

撤回論文がどれくらい存在するものかという問も多くあった。約3000の撤回された論文が、生命科学・医学の文献データベースであるPubMedを用いて識別できる。撤回された論文の掲載誌ランクを作成してみると、JBC、PNAS、Science、Natureなどの一流誌が上位を占め、厳しい先取権競争が一流誌を舞台に演じられている現状が見えてくる。また、撤回された論文数と撤回のお知らせ記事数の年次変化に着目すると、最近になり撤回通知を掲載する傾向が見られ、撤回をめぐる透明性が向上している (図1)。撤回の実態や意義、そして対処方法について、メディアを通して情報提供に協力した。

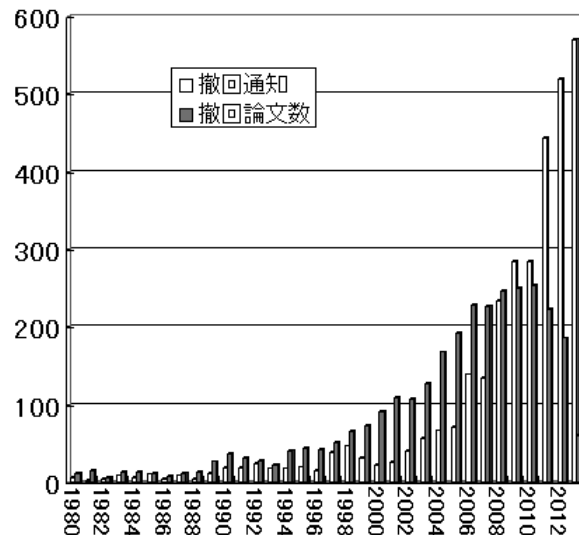


図1

PubMedからみた撤回通知数 (Retraction of Publication, N=3216) と撤回論文数 (Retracted Publication, N=3041) の年次変化: 1980-2013年 (Source: PubMed, 23 March 2014; Retraction of Publication=3274, Retracted Publication=3068)

5. それはコピペから始まった

捏造、改ざん、盗用などの研究不正により論文を撤回する意味を考えれば、著者らが再度活動を継続しSTAP細胞研究を行う資格はあるのだろうか。結論が誤りであったことよりも、結論を支えるエビデンスが不正に操作されたことが問われたものである。研究者倫理に違反し、責任ある研究行動からの逸脱が明らかにされた。再現実験は第三者により行われるべきであり、公正さを欠いた著者らに実験を持続させるチャンス、社会へ十分な説明無しに公然と与えている組織には違和感を禁じえない。

今回の研究分担と論文発表における寄与内容が示され、不正内容の調査がなされた後、理研として懲罰を決定し、そして該当する研究助成金の返納がなされることになる。2004年に起きた理研における捏造事件では、研究者へ十分な控訴の機会を与えることなく急な解雇処分がなされた。今回の事例は、はるかに規模の大きな研究不正であり、適切な対処がなされなければならない。共著者や謝辞であげられた人々全員への聞き取り調査を行い、実験ノート、実験データなど記録を検証し証言を得ていくことになる。問題の解明には、研究者個人だけでなく、理研の積極的な広報活動の展開や、疑惑を受けて調査に取り組むと応じながら、研究成果そのものは揺るぎないものと確信していると述べた姿勢はどこからきたのか、考察されるべきである。再生医療政策の担い手として成果を示すことが優先されており、過度な成果主義の蔓延が組織内に存在するのではないかと。

不正調査を行うなかで、悪意があったかどうかに着目し、悪意のない不正行為として説明しようとしているように思えた。しかし、悪意の有無は問題とならず、改ざんの事実だけで十分である。敢えていえば、悪意

のある不正よりも、悪意の無い不正行為の方が恐ろしい。小保方氏が、「(切り張りを) やってはいけないという認識がなかった」(毎日新聞3月15日)と述べたが、悪意無しにこれだけの不正を平然と行う姿勢こそ解明されねばならない。理研の調査委員会は、悪意のない改ざんという枠組みを作り、それを不正行為 (misconduct) ではなく、小さな誤り (mistake) に分類しようとしているかのようである。悪意がないことで、不正行為がミスティクになるものではない。この点は、小保方氏側も同様な理解をし、悪意の無さを訴えている。むしろ自覚のない不正行為の方が危険であり、社会に実害をもたらす。理研が準拠している米国研究公正局の不正行為の定義に付けられた但し書きは、"Research misconduct does not include honest error or differences of opinion"とあり「研究不正は、誠実な誤りや意見の相違を含まない」というものである。理研規程では、honest errorを「悪意のない間違い」と訳している。

1995年の米国研究公正局による日本人研究者の不正調査では、無自覚さについて厳しく対処し、調査報告書のインタビュー記録のなかで、研究者として自らの行為を反省するよう諭していた。以下、原文を示す⁴⁾。

「C博士は、実験の結論をより明確に示すためにデータを加工 (cooking) したのであり、「偽造や捏造ではない」と考えていたのである。また、データの加工は、結論を変化させるものではなく、結論をより鮮明に示すためのものであり、不正行為とは考えていなかった。しかし、博士は、「意図的」に修正を加えており、これは実験データの原則的な扱いから大きく逸脱している。パネルは、C博士が意図的 (incentive) であることと、自分の行いの重大性を十分理解していないことを厳しく批判している」。

6. どこまで行くのか

共著者の一部については、ベンチャー企業関係者もおり利益相反面から検証されなければならない。どこまで広がるのか見通すことができない。不正調査は、研究者の過去の仕事についても所属機関を中心に調査されるべきであるが、早稲田大学の小保方氏の学位論文も、審査体制の欠陥とともに検討対象になる。学位論文の参考文献リストのコピペに至っては、その投げやりな姿勢や志の低さに驚かされた。審査は行ったとは思えず、コピペ論文を研究室全体で許容している指導者と組織の存在が見えてくる。大学は、学位の授与権を行使し、学術世界の質保証を行ってきたことを考えると、大学という名称を冠するにふさわしい機関といえるだろうか。今後、著者らが所属している日本分子生物学会でも検証がなされるであろう。予想を遥かに超えた展開を示しているこの不正事例の解明に真摯に取り組むことなしに、日本の科学研究の未来は見えてこない。不正行為に正面から向き合い、事実を述べ、何が問題かを自覚し、責任をとり、研究環境の変化を明らかにし、社会への十分な説明がなされるべきである。

今回の事例で、疑惑の指摘から意見交換、そして意見集約において、インターネット上のブログが有益なツールとして役立った。特に「小保方晴子のSTAP細胞論文の疑惑 (<http://stapcells.blogspot.jp/>)」は、事実確認と合意形成に大きな役割を果たした。レフェリーシステムが、学術論文の質のフィルターとして機能してきたが、そのフィルターの前後に、それを補完するフィルターが存在する。ひとつは、共同研究者や共著者、そして仲間によるインフォーマルなフィルターである。そしてもうひとつが、出版後の読者によるフィルターであり、読者からの手紙欄 (correspondence) がその機能を保証している (図2)。さらに、最近になると出版後の意見や批判は、ブログなどで迅速に表明され、急速に論点の整理がなされ、合意が形成された。STAP細胞論文では、共著者のフィルターと、Nature誌のレフェリーシステムが、十分に機能しなかつただけに、ブ

ログを中心とした読者のフィルターが果たした役割は重要であり、存在感を示した事例となった。

文献・資料

- 1) 山崎茂明. 科学者の不正行為. 東京: 丸善; 2002. p. 88-94.
- 2) Ziman J. Public knowledge: the social dimension of science. London: Cambridge University Press, 1974.
- 3) 山崎茂明. パブリッシュ・オア・ペリッシュ. 東京: みすず書房; 2007. p. 74-89.
- 4) 山崎茂明. 科学者の不正行為. 東京: 丸善; 2002. p. 33.

注記: 本稿は2014年4月21日現在でまとめたものである。

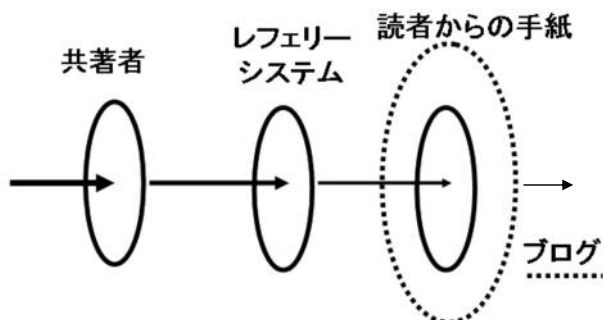


図2 インターネット環境下で出版後の読者によるフィルターの強化

この



この

研究

榎木 亮介 先生



Profile

えのき りょうすけ先生
北海道大学大学院医学研究科 光バイオイメージング部門 助教

- 2002年9月 東京薬科大学大学院生命科学研究科 博士（生命科学）短期取得修了
工藤佳久教授（当時）と宮川博義助教授（当時）の元で、光イメージングと電気生理学の基礎を学ぶ
- 2002年～2003年 慶應義塾大学医学部 助手
金子章道教授（当時）と小泉 周助手（当時）の元で網膜視覚電気生理学を学ぶ
- 2003年～ 英国国立医学研究所 博士研究員
Alan Fine博士、Tim Bliss博士に師事
多光子イメージングによるシナプス可塑性の研究に関わる
- 2005年～ ダルハウジー大学医学部 博士研究員
Alan Fine博士の研究室移動に伴い、大西洋を渡り英国からカナダに移動
- 2008年～ 北海道大学大学院医学研究科 助教
本間研一教授、本間さと教授との共同研究を開始 生物時計のイメージング研究に関わる
- 2013年10月～ JSTさきがけ研究員「細胞機能の構成的理解と制御」領域（兼任）

はじめに

「若手研究者の声を」ということで、この執筆依頼を頂いた。確かに科研費の若手基準はぎりぎりクリアしているが、各学会の奨励賞などの若手区分から段々と外れて来ている、という微妙な時期ではある。過去の執筆者には著名な教授の名前がならんでおり、最初は少々戸惑ったけれど、自由に書いて良いというご提案を受けて、今現在進行形の研究や、他で語る機会がない研究への想いについて書いてみようと思う。

人との出会い、光イメージング研究との出会い

大学入学後すぐの教員との交流会でのこと、神経科学の魅力について熱く語る工藤佳久教授（現 名誉教授）の周りに人の輪が出来ていた。工藤教授はその頃、神経細胞のカルシウムイオン動態を光イメージング法により可視化する先駆けの研究をしており、三菱化学生命科学研究所から新設学部へ赴任したばかりだった。工藤教授の個性的で軽妙な語り口に引き込まれて、1年生向けのゼミを希望し、その後の学部生の間も研究室に足を運ぶようになり、博士取得まで約9年もの長い間

お世話になる事になる。学位取得後から現在まで、一貫してイメージング技術を武器に神経細胞の可視化研究に携わっているが、「大学入学直後のあの出会いの場が私の人生の方向性を決めることになる」と、運命的なものを感じざるをえない。

大学院卒業後は、小泉 周助手（現 自然科学研究機構 特任教授）に誘われて、慶應義塾大医学部の金子章道教授（現 名誉教授）と共に、網膜のアマクリン細胞の光イメージング研究に関わった。また、アジアや中東など世界各地をバックパック背負って旅をしたという経験から、通過する旅ではなく、海外で定住する経験をしてみたいと憧れるようになり、趣味と実益を兼ねてロンドンの国立医学研究所（NIMR）に研究留学する。ボスがカナダへ研究拠点を移す事になり、大西洋を渡り東海岸の港町ハリファックスのダルハウジー大学に移動した。多光子イメージングによる海馬シナプス可塑性の研究に従事したが、数年のつもりが結局計5年間の研究留学となり、査読が難航して超難産となったシナプス前終末可塑性の論文を一報世に送り出した（Enoki et al., Neuron, 2009）。その後は北海道大学に赴任し、研究対象とする脳部位が海馬から視床下部に移ったものの、光イメージングによる神経機能の可視化解析の研究を続けている。

研究の常套手段は、「仮説をたて、実験により検証する」というのが一般的だろう。一方、光イメージング研究では、最初に“発見”が目の前に現れる事がある。こうした発見があった後は、背後にある仕組みについて仮説を立て検証して行くことになるが、最初にこうした発見があることが光イメージング研究の大きな魅力であり（稀ではあるが）、多少の困難があっても研究を続けられるモチベーションにもなっている。発見に至るためには、イメージングデータをとにかく観察することが必要なので、私のデスクのスクリーンには取得したイメージングデータの動画を映している（図1）。デスクワークをしながら横目で常に動画をみて、気がついた事を逐一メモに書き留めるのが日常である。「データを穴が空くほどよくみる」。これは大学院時代の恩師の宮川博義助教授（現 教授）から教わったやり方だ。

研究が出来るという幸運について

これまで比較的順調に研究人生を送って来られた私も、1度研究者として危機的状況になったことがある。英国とカナダでの5年間の研究留学を終え北海道大学に赴任してから、とある出来事があり、私は研究者を辞める決意をしていた。心の中では、研究への情熱は全く変わらず持っていたが、今の状況ではとても研究は続けられない、と葛藤する時期だった。机の中には辞表を用意し、民間企業や科学広報の仕事の面接を受けるなどしていた。

地方都市のとある研究所で科学広報の仕事の面接を受け、札幌に帰る飛行機内でのこと。離陸して下界を横目に新聞を広げると、「下村博士、緑色蛍光タンパク質（GFP）研究にノーベル賞」の大きな文字が目飛び込んできた（図2）。イメージング研究ではGFPは日常に使うツールであり、下村博士の事も当然知っていた。私と関連深い研究分野での大きなニュースに、私は勝

手に研究世界に留まるように促されているように感じていた。いや、その頃はただ、何か自分の背中を押してくれる何か、を信じたかっただけかも知れない。やっぱりまだ研究を続けたい。でもどうやって??

札幌に戻って数日後、本間研一研究科長（現 名誉教授）から「いまからすぐ私のところに来るように」と電話連絡があった。何事かと思って行ってみると、「今日から私の研究室で研究しなさい」と研究室に案内され、そこには私の机が用意されていた。「光イメージングと生物リズムに関連する事ならば君の研究をサポートする。ただし今まで誰もやっていない事をやりなさい」とだけ言われる。当時北海道大学では、光イメージング研究の大型プロジェクトが5カ年計画で開始したところで、相談に乗って下さった研究科長がこの研究プロジェクト長でもあり、私にこのようなチャンスを特別与えて下さったという経緯だった。

これも運命だろうか。思っても見なかった形で、研究者としての再起のチャンスが与えられた。一度終わりがけた研究人生、怖いものは何もない。しかしどうせやるなら、本当に心から面白いと思える研究をやろう。でも何をやろう？

「良い問いを設定する」こと

突如として「海馬シナプス可塑性」の研究から「生物リズム」の研究に参入することになったが、最初は本当にアイデアも何もないまっさらな状態だった。研究プロジェクトの拠点となる実験室には文字通り何もなく、顕微鏡をはじめとして実験器具が一切何もない。幸いにもプロジェクトがスタートしたばかりで資金はあるが、こうしたサポートを得るのであれば、当然成功させねばならない。多額の資金を使うからには、結果に対する責任がある。

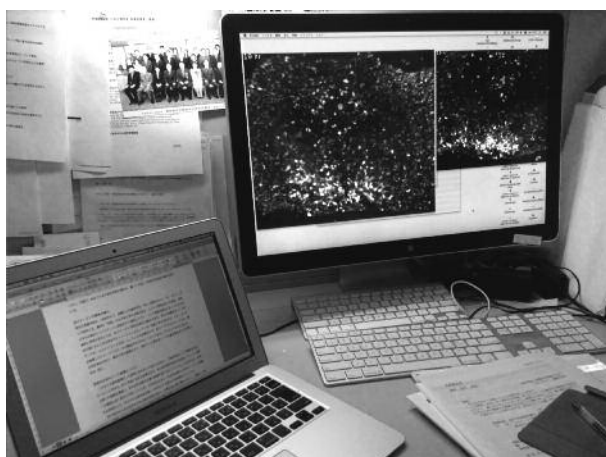


図1 あいみっくの原稿を書きながら、サイドモニターでイメージング動画をみる



図2 下村博士のノーベル賞を報じる新聞
今でも大切に保管している

生物リズムの知識が殆ど無かった私は、まず関連の論文を読み漁ることから始めた。約3ヶ月間、数百編の論文を片っ端から読んでいった。これだけの数の論文を読むと、何が重要で何が分っていないかが多少は分ってくるが、次は「具体的な科学的な良い問い」を設定する必要がある。その頃「精神と物質（文集文庫）」の利根川進博士の言葉を思い出していた。

「何をやるかより、何をやらないかが大切だ」（中略）
「自分がこれが本当に重要なことだと思う、これなら一生続けても悔いはないと思うことが見つかるまで研究をはじめな」

良い問いを見つけること。この重要性は多くの先人達が同義の事を言っているけれど、容易な事ではない。

生物リズムの光イメージング研究へ

ある日リズム研究者と話をしていたのだが、どうも話が噛み合わない。どうやら生物リズムの分野で光イメージングと言えば、ホタルなどの生物発光を利用した「発光イメージング」の事を指し、光イメージング=発光イメージングの認識であると分った。生物リズム研究では、遺伝子発現などの長期間の現象を日～週レベルで測定する必要があるが、励起光を使わない発光イメージングは生体に優しく、かつ技術的にも容易で誰もが利用できる程に工夫されていた。「長期間の励起光の照射は細胞にとって害であるし、発光イメージングが容易にできるから、蛍光イメージングの必要性も感じない」、という訳だ。

蛍光タンパク質を利用した分子ツールが数多く開発され、細胞や機能タンパク質が、「いつ」「どこで」「どれくらい」働いているのかをリアルタイムに観察できる昨今、蛍光イメージングは生物リズムの仕組みを知

る上で強力な手段となりうる事は容易に想像できた。過去文献を調べてみると、蛍光イメージングの論文はほぼ皆無で、最新で唯一の論文も5年以上前に一報だけ、という状況だった。大きな研究の可能性と発展を確信して、問題設定を「私の得意とする光イメージング技術を使ってギリギリ解けるかもしれない未解決な問題は何か」とした。そして具体的に研究の狙いを、「1細胞解像度で神経細胞ネットワークの活動を網羅的かつ長期間捉え、細胞ネットワークの作動原理を知ること」とした。この問いは、私が研究をはじめた原点でもある。

これ迄のイメージングの経験から、長期測定は十分可能であると考えて、生物リズム計測に特化した顕微鏡を構築することにした。まず低光毒性で知られるニポウディスク共焦点と高感度CCDカメラで顕微鏡システムを設計し、長期間撮影の際の焦点面のドリフトは顕微鏡の自動焦点補償機能により解決した。また長期間安定かつ励起光を得るために多色LED型光源を採用。組織培養法も生きの良い細胞状態を保つ工夫をし、アデノ随伴ウイルスによりカルシウム蛍光プローブを神経細胞に発現させる為、ドイツの研究者にコンタクトを取り共同研究の約束を取り付けた。

さて頭の中で想定される問題の全てに対応した。でも全て机上の理論だ。やがて測定システムが完成しサンプルも作成。本当に予想通りに行くだろうか？ある日、最初の実験のイメージングデータがあがってきた。「数百個の細胞がカルシウム振動しているのが見える！」

最初の実験でなんと成功。まさに発見が目の前に現れて来た瞬間だった（図3）。

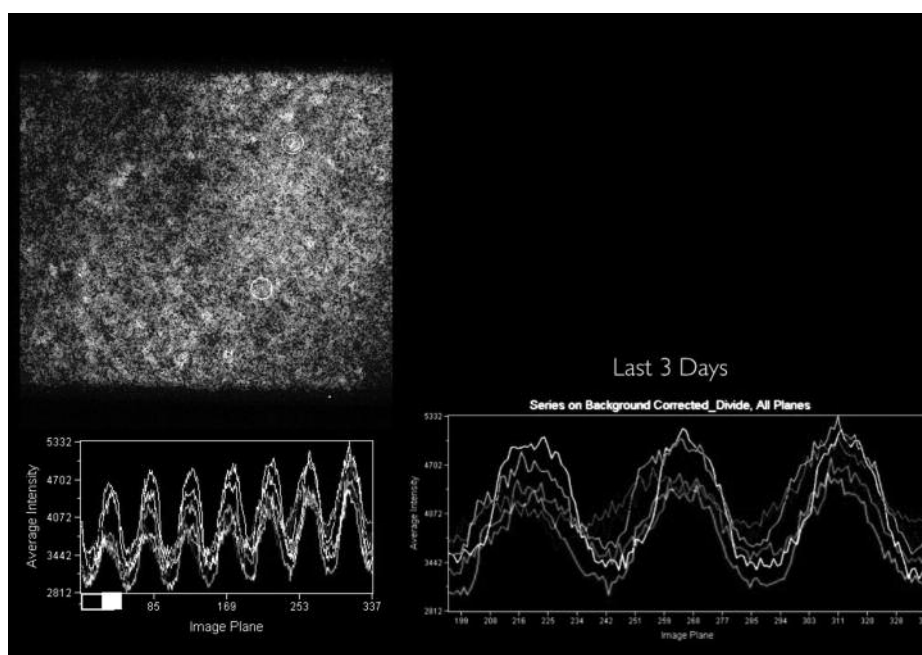


図3 最初の概日カルシウムリズムの測定データ

生物リズムを司る細胞ネットワーク

私たち哺乳類の概日リズムの中核は、脳深部の視床下部にある視交叉上核（しこうさじょうかく）にある。視交叉上核は、約2万個の神経細胞からなるネットワークで、網膜からの光入力を直接受けている。外界の光情報は視交叉上核で統合され、全身にリズム情報を出力して、睡眠や覚醒、体温調節、ホルモン分泌などの約24時間の生理機能を調節している。

視交叉上核は単なる細胞の集合体ではなく、細胞同士が互いに連絡し、領域特異的な振動体を形成し、その領域振動体どうしがまた相互連絡し合う「階層的」な「多振動体構造」を持つ。領域振動体は、動物の行動の開始や終了を制御することや、日長の変化など季節変動に感受することが知られているが、その作動原理の多くが不明である。

一連の研究により、カルシウム濃度変化を指標に細胞の活動を捉えることで、最大約1,000個の細胞ネットワークという大規模なスケールで概日リズムを捉えることが可能となった。また細胞間連絡を阻害する薬物を投与することで、視交叉上核の領域同士のリズムが次第に崩れる（脱同調する）様子が観察できた（Enoki et al., PNAS, 2012）。本研究の成果を発表後は、国内外から講演依頼が来るなど、反響も大きく好感触を得た。

「虎の穴」への参入

昨年よりJSTさきがけに採択され、新たな研究を展開するチャンスを得た。研究テーマは「生物時計中枢における細胞ネットワークの計測・制御と再構成」。これ

までの光イメージングによる計測に加え、生物リズムを制御することを試みや、数理・理論モデルによる再構成を目指す研究提案だ。研究はまだ始ったばかりだが、既に領域会議やさきがけ同期による自主研究会で、同期採択者のサイエンスへ鋭い観察眼やアクティビティの高さに大いに刺激を受けている（図4）。これから計3年半、研究総括と領域アドバイザーと呼ばれる一流の研究者の元、20代～30代中心の若手研究者が挑戦的な研究課題に励む。

さきがけ研究で躍進しポスドクから教授になった永井健治教授（現 大阪大教授）曰く、さきがけ研究は「虎の穴」だそうだ。プロレス漫画のタイガーマスクでは、主人公が「虎の穴」と呼ばれるレスラー養成組織において、厳しい試練に耐えながらレスラーとして成長した。さきがけ研究はまさにそんなイメージで、研究者としての切磋琢磨の場であると感じている。

おわりに

そもそも研究者でいられる事、研究を続けられる事は、とても幸運なことだ。こんな当たり前の事も、昔から頭では分っていたつもりだったけれど、一度研究者として危機的状況になり、新たに研究のチャンスを与えて頂いた、という経験があったからこそ実感できた事でもある。研究を続けられる幸運を噛み締めながら、頂いたチャンスを最大限生かして、研究者としての次のステップへと繋げて行きたいと思っている。



図4 さきがけ自主研究会 in ニセコ
スキーリゾートホテルのペン트ハウスを借り切り、朝から夜中まで熱いサイエンス談義が続く。

あいみっくだより

～ 5周年を迎えたI-dis ～

(一財) 国際医学情報センター システム開発課 丸岡 潤平



はじめに

文献情報統合管理システムI-disをリリースして、早や5年が経ちました。現在は利用していただいているユーザーも増え安定してはいますが、ここに至るまでには様々な努力が必要でした。今回はI-disに関わるスタッフを代表して、I-disの誕生から現在に至るまでの思いを述べさせていただきます。

I-disとは

I-disとは文献の情報や文献に付随する情報を登録・管理するデータベースシステムです。元々は製薬メーカー様のご利用を想定したシステムですが、単に文献の情報だけではなく、資材やQ&Aなどの情報を関連付けて管理することができるようになっているため、文献情報統合管理システムと説明しています。I-disは、製薬メーカー様の利用を想定した様々な機能、使い勝手の良いユーザーインターフェース、飽きのこないデザインが考慮されたシステムで、私の所属するシステム開発課が開発しました。2014年4月でI-disをリリースして5年が経ちますが、現時点で24社の企業にご契約・ご利用いただいております。

I-disができるまで

I-dis開発に着手する数年前、ある製薬メーカー様と一緒に自社品データベースシステムを構築する話も立ちあがりました。しかし、残念ながらその話は流れてしまい、一度はIMICでシステムを持つという構想はなくなりました。ですが、時代はもはやITなくしては何もできず、その流れに乗れなければ淘汰されていくのを待つしかありません。IMICは医学・薬学に関する情報のプロフェッショナル集団であり、高品質な情報を提供できる。その品質の高さには自負している。しかし、情報は提供できるが、情報を管理・検索する仕組みを持っていない……。あらためて、自社品データベースシステム構築プロジェクトが立ち上がったのです。

プロジェクトは4名という小さなチームでした。システムが完成しても、顧客が利用してくれる確約もなく、周りからは何をしているのだろう、といういぶかしい目。それでもプロジェクトチームは、学術担当者にはこんな機能があった方がいいのではないかと、MRならこんな使い方をするのはないかと、知恵を出し合いました。そして2009年4月、なんとかI-disリリースにこぎつけることができました。ちなみに“I-dis”という名前はIMIC内で募集して決定しました。個人的にはもっとインパクトのある名前が良かったのですが、今では他の名前は考えられないほどしっかりきています。



当時を振り返るプロジェクトメンバー

I-disの特徴

I-disの特徴は大きく4つあります。

1. ASP

サーバーをご用意いただく必要はありません。システムの利用料だけでサーバーのメンテナンス費用もかからず、コストを抑えることができます。短期間で導入できる、というメリットもあります。Webアプリケーションなので特別なソフトウェアのインストールも不要です。

2. カスタマイズ

通常は、標準で用意された様々な機能を取捨選択して利用しますが、場合によっては、どうしても自社の仕様に合わせてほしい、という要望があります。I-disではそういった要望に、標準機能として追加搭載したり、特定顧客にだけ提供する特注機能として対応したり、柔軟に対応することが可能です。

3. All In One のサービス

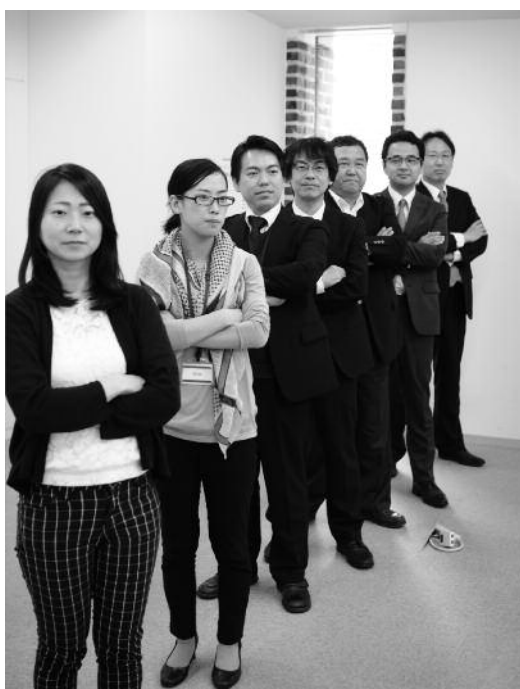
IMICが提供し、運用するサービスだからこそ、単にデータを入れておく入れ物に留まらず、付加価値が生まれてきます。IMICの提供するコンテンツ作成サービスや文献速報サービスと合わせれば、質の高い情報を最大限に生かすことができます。また、I-disは文献複写サービスとも連動していますので、スムーズな複写発注が可能です。シームレスなシステムを構築することで、“全てがそこにある”を目指しています。

4. IMIC独自開発

どんなシステムでも、開発するうえで業務知識は欠かせません。医学・薬学情報を専門に取り扱うIMICが直接開発することで、製薬メーカー様にとって本当に必要なシステムをご提供できます。



常に集中力を絶やさないシステム開発課



日々奔走する営業課のメンバー

お客様の反応

とあるお客様に、導入前に「IMICさんならではのご提案ですね」と言っていたことがありました。これは、製薬業界をよく知っているIMICだからこそ気が付くことがあり、システムベンダーではなかなか業界に特化したシステムはできない、ということだと理解しています。小さいことの積み重ねですが、痒いところに手が届く、気の利いたシステムだと自負しております。

別のお客様には、「良いシステムは、全く要望することがないか、多いかのどちらかだ」、と言われました。そしてI-disに大きな可能性を抱いていただき、多くのご意見をいただきました。現在のI-disはそのお客様の影響を大きく受けています。また別のお客様には、I-disを“ちゃん”付けで呼んでいただくほどかわいがっていただいております。今でもI-disを我が子のように育てるべく、ご要望をいただいております。

リリースから5年、IMIC内でも業界的にも、ようやく地位を確立しつつあるように感じております。それはI-disを利用していただいているお客様、そしてI-disとI-disに付随するサービスに満足していただけるよう努力してきた、我々IMIC職員の一途な思いによるものです。



慎重にI-disの作業を行う情報サービス課のスタッフ

現在、これから

プロジェクトチームから始まったこのI-disは、利用者の声やIMICの営業担当、運用担当、システム担当の意見を基にみんなで育ててきました。

営業担当は地道に顧客に提案し、時にはユーザー会では大々的にアピールして、着実にI-disを普及させてきました。情報サービス課はI-disの主管部署としてシステム（I-dis）と人との間に立ち、利用者に満足していただくために日々業務に励んでおります。コンテンツ作成も重要であり、I-disの価値を高めるためには欠かせません。その有益なコンテンツを作成しているのは、医薬情報部であり、安全性情報部です。システム開発課は、顧客のニーズを拾い上げ、システムの機能改善、安定運用に努めています。資料サービス課の複

写業務もI-disの利便性を高めるためには重要な要素となっています。このように、I-disはIMICの多くの職員によって支えられています。

また、当初は想定していなかったのですが、I-disは医学学会のガイドライン作成支援でも利用されており、今後も更なる展開が期待できると考えております。

利用者に満足して使っていただくことが作り手にはこの上ない喜びになります。I-disがこれからも利用者のことを考えながら更なる発展を続けるため、私たちは努力していきたいと思っております。目指すものは誰もがハッピーになれるサービスの提供です。





作・絵
A. K.



編集後記

■新入社員もそろそろ新しい環境に慣れてくる頃でしょうか。私は遠い過去に「新人類」と呼ばれた世代ですが、今の新人は「ゆとり世代」だそうですね。新人教育に関する悩みは尽きないと思われませんが、素直な人は伸びると実感するこの頃です。(あまのじゃく)

■賛助会員様向けに開催しているIMICセミナーですが、今年度第1回目の内容が確定致しました。会員の皆様のご参加を、心よりお待ちしております。なお、私ジーパンは今号をもってこの「あいみつく」編集委員から離れることになりました。毎度拙い編集後記ではありましたが、お付き合頂き本当にありがとうございました。新たに加わるスタッフ（現在ペンネーム準備中）にどうぞご期待ください！（ジーパン）

■国立競技場がとうとう壊されることになりました。なんか寂しい感じがします（何も思い出はありませんが）。いすとか国立競技場の刻印入りマンホールの蓋などの備品を売りに出すそうですが、マンホールの蓋なんて買った人はどうするのでしょうか？でもマニアは多そうだから、きっと全部売れちゃうんだろうな。(むぎ)

■1月より編集委員に加わらせていただきました。よろしくお願いたします。ちょうど1年前、娘の学校のPTAの広報委員長を見事にくじで引き当て、生まれて初めて広報誌の編集作業に加わることに。そこで一番苦労したのは「写真選定」。「ストーカー被害」などを配慮して、誰であるか明確に特定できる写真は絶対NGとのこと。女子校だからこんなに厳しいのかしらと思っていたところ、先日、叔母がお世話になっているデイサービスの広報誌を見たら、そこには高齢者全員が背後から撮影されている花見の写真が…。ここでも「ストーカー被害」への配慮？と思いきや、なんと「空き巣被害」への配慮とのこと。デイサービスは限られた地域の人が集まるので、誰だか特定できちゃうと、デイサービス中に空き巣に狙われてしまうというのです。広報誌の発行って、世情を反映した奥深い配慮が必要だと痛切に感じている今日この頃です。(SNM48)

(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料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