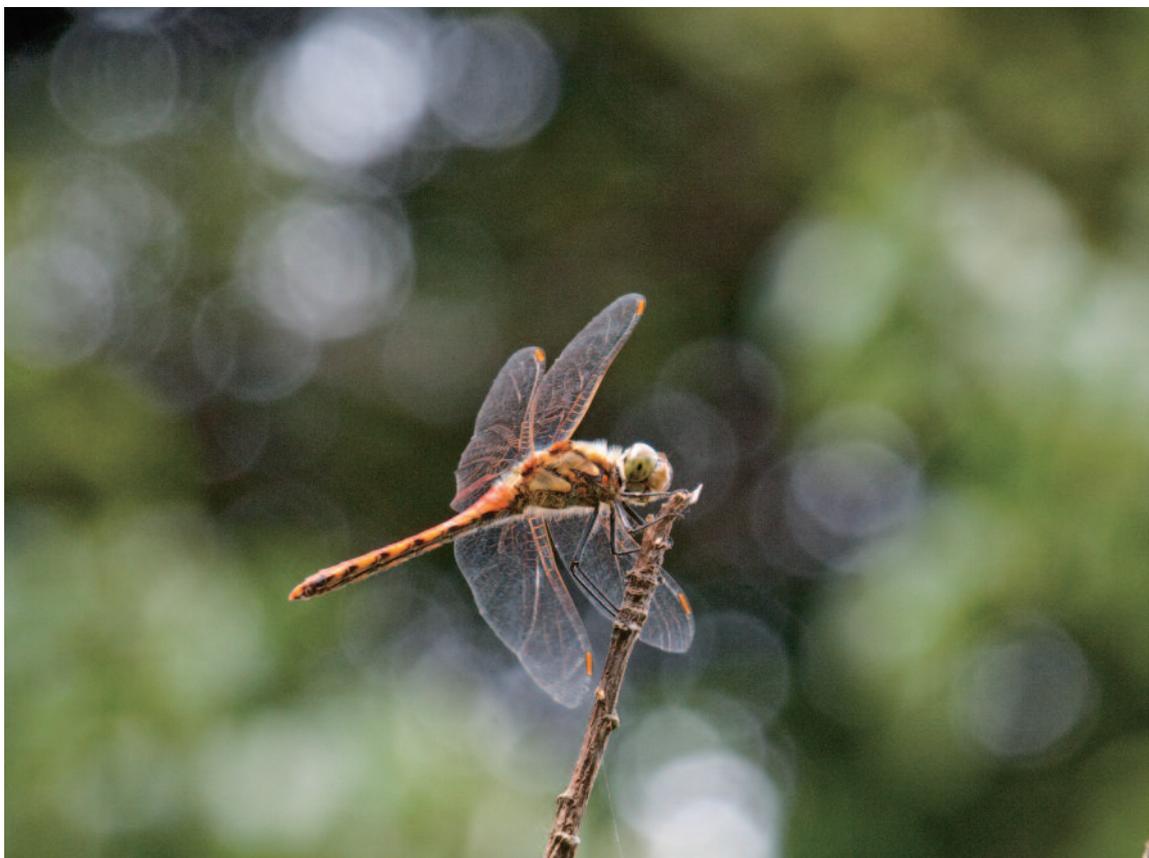


CONTENTS

Editorial			
次世代を担う科学者を育てる術	伊藤 卓	57 (1)
年間シリーズ 小児医療			
第10回 小児の虐待と脳死臓器移植	奥山 真紀子	58 (2)
医学統計学シリーズ 第30回			
ハザード比を効果指標とした 生存分析のメタアナリシス	森實 敏夫	66 (10)
連載 論文発表の倫理②⑤			
ミスコンダクトへの視点	山崎 茂明	72 (16)
「この人・この研究」			
第23回 野村 真先生		75 (19)
IMICだより		79 (23)



表紙写真

9月に新幹線に乗ると、稲穂の輝くなかに赤い帯をみることができる。
トンボが飛びかい、彼岸花が咲くともう秋である。

あいみっく Vol.35-3

発行日 2014年9月1日

発行人 戸山 芳昭

編集人 「あいみっく」編集委員会 委員長 加藤 均
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



次世代を担う科学者を育てる^{すべ}術

横浜国立大学 名誉教授 伊藤 卓

我が国の初等中等教育については、そこで学ぶ内容が、それぞれの教科・科目ごとに学校種に応じて国で定めた学習指導要領に即したものでなければならないということは、ご存知の通りである。昭和31年に初めて施行されてから、およそ10年ごとの改変を経て、現在は平成21年に告示された現行の学習指導要領が、高等学校の教科「理科」については、その前年に中央教育審議会から答申された「探究的な学習を重視し、自然科学の複数の領域を学び、基礎的な科学的素養を幅広く養う」とのポリシーに基づいて策定され、運用されている。平成10年告示のもの（現行のひとつ前）から、「生きる力の育成」を前面に掲げていて、義務教育である中学校から高等学校等への進学率が98.4%という今、高等学校で、すべての生徒が身につけるべき素養としてこれを位置付けている。

こうした万人を対象とする教育、すなわち「横並びの教育」は、我が国が戦後の荒廃から立ち直り、世界に伍する人材を輩出するのに貢献してきた。小学校の運動会での徒競走でも、順位を競うのではなく、手をつないで一緒にテープを切るのを良しとする時代がしばらく続いたものである。しかし、科学技術が急速に進展している今、「世界に伍する」だけでなく、「世界を主導する」科学者・技術者を育成する仕組みが求められているのは間違いない。これまでの日本には欠如していた、国内外に埋もれている「出る杭人材」を積極的に発掘し、育成するシステムの構築が必要である。そのために、平成18年からの第3期科学技術基本計画では「次代の科学技術を担う人材の裾野の拡大」との項を設けて、知的好奇心に溢れた子どもの育成と才能ある子どもの個性・能力の伸長を掲げ、平成23年からの現行の第4期基本計画でもそれを継承し、「理数好きの子ども達の裾野を拡大するとともに、優れた素質を持つ児童生徒を発掘し、その才能を伸ばすための一貫した取組を推進する」と、いっそう具体的な表現で訴えている。

こうした文部行政の動きに呼応して、我が国では数々の「次世代を担う科学者を育てる^{すべ}術」が動き始めている。例えば、平成14年度に始動しているSSH（スーパー・サイエンス・ハイスクール）は着実に成果を挙げ、指定校も今年度には全高校数の4%に当たる204校にまで増えている。また、平成2年からの国際数学オリンピックへの日本からの参加に始まって、その後、平成15年から参加の国際化学オリンピック以下、物理、生物、地学、情報のそれぞれの分野の国際科学オリンピックへも代表生徒を派遣し、日本での開催も交えて、生徒の志気を高めるのに有効に働いている。

上記の国策に即して、JST（独）科学技術振興機構）では、この科学オリンピックなど各種国際科学技術コンテストへの支援のほかにも、「出る杭人材」の発掘と育成のために諸々の事業を展開している。平成23年度に第1回目を開催して、今年度で4回目を迎える「科学の甲子園」もその一つであり、全国47都道府県から選抜された高校が、6～8名のグループ単位で、学習指導要領に拘束されない問題や実技に取り組むもので、これも趣旨に即した成果を着実に挙げている。また、平成20年度から始まった「未来の科学者養成講座」では、公募により採択された大学等の実施機関が、理数に卓越した意欲・能力を有する児童生徒に対して大学レベルも視野に入れた学習・研究環境を提供する趣旨で、通算18大学で実施され、その後平成24年度からは「次世代科学者育成プログラム」と名前を変えて、高校生対象のメニューAと中学生を対象とするメニューBの二本立てとなった。更に、今年度からメニューAはグローバルの視点に軸足を置いた「グローバル・サイエンス・キャンパス」に改変され、秀でた才能・能力を有する人材の発掘と育成を目指した活動が着実に進展している。

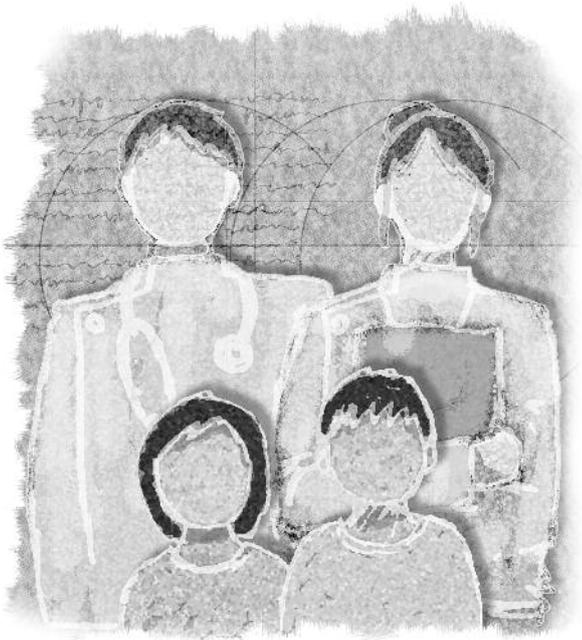
いわゆる「理科おたく」も含めて、「理科」に格別の思いを抱く児童生徒に生き甲斐を感じてもらうための手立てとしては、そのほかにも、民間企業による「学生科学賞」や「高校生科学技術チャレンジ（JSEC）」などもある。どちらも、上位入賞者には米国で開催されるISEF（国際科学技術フェア）に出場して、国際的なレベルでのコンテストに挑戦する機会を提供している点でも、極めて意味のある企画と言える。

以上記したように、「出る杭人材」の発掘と育成を意図する企画は、ここ数年で急速にその数を増やし、それぞれの特性に依って児童生徒にとって多くの選択肢が用意されていることは好ましいことである。その一方で、こうした企画の数多くの運営に関与する者の立場としては、「次世代を担う科学者の育成」という共通のターゲットに向けて、各々の特徴を活かしながら相互に連携して、長期的視点に基づく体系的なシステムの構築が喫緊の課題であろうと考える。

小児の虐待と 脳死臓器移植

奥山 眞紀子 Makiko Okuyama

国立成育医療研究センター



1. 臓器の移植に関する法律の流れ

日本での臓器移植の歴史は和田移植に始まり、曲折があった。脳死を人の死と考えることに関する抵抗も大きく、議員立法として1996年12月に提出された「臓器の移植に関する法律」(以下、臓器移植法)が修正されて成立したのは1997年6月17日(施行は同年10月16日)であった。当時の法律では本人の臓器提供の意思表示がある場合を対象としていたため、法的に本人の意思表示が有効と考えられた(民法961条で、遺言が有効な年齢)15歳以上が対象となった。つまり、15歳未満の小児は臓器提供者にならないこととなったのである。そのとき成立した法律には、3年を目途として見直すとされていたが、見直しがないまま、経過していくこととなった。その間も臓器移植を必要とする患者さんが多く、海外渡航によって移植する患者さんも後を絶たない状況であった。心臓死下での移植が可能な腎臓、生体移植が可能な肝臓に比べて、心臓は脳死下での臓器提供が不可欠であり、小児の小さな体に成人の心臓を移植することも難しい為、国内で移植を受けることは全く不可能な状況となっていたのである。

小児からの臓器提供を望む声が高まる中、日本小児科学会倫理委員会に設置された小児脳死臓器移植検討委員会が2003年4月26日付で提言を纏めて公表した。日本小児科学会としては、小児脳死臓器移植を治療法の一つとして容認するが、その前提として、ドナー・レシピエントとなる小児の人権を損なうことがないように、小児の自己意思表明、小児専門移植コーディネーターの育成、被虐待児脳死例の臓器移植を回避する方策の確立などの環境整備と小児の脳死判定基準の検

討が必要とした。被虐待児脳死例からの臓器移植の回避に関しては、虐待かどうかの判断が難しく、虐待に気づくまでにも時間がかかり、脳死状態になってしばらくしてから虐待の可能性に気づいたり、虐待と判断することが多いという現実に基づいた判断であった。

その後、法案を提出しようとしていた議員たちは、勉強会などで小児科学会の意見や虐待に関する意見を聴取した。その時点では「脳死を人の死」と定める方向性なども打ち出されていたり、年齢を引き下げる案なども存在した。被虐待児の扱いに関しては、一般には感情的に被虐待児からの臓器提供への拒否感はあるものの、その根拠は議論が少なく、細かい点の議論は最後までされなかったと言ってもよい。ただ、小児からの脳死下臓器提供を可とするには親の意思での提供を可能としないわけにはいかない。その際、虐待をしていた、もしくは見逃していた親の意図での小児の臓器提供を可とすることは難しいという意見もあった。

多くの意見を聞いたうえで、議員らは2006年3月31日にA案とB案を提出した。A案は現在の法律の基礎となった案であり、B案はそれまでの法律の内容で年齢を引き下げる案であった。その後、透明性を高めるためにやや条件を厳しくするC案、15歳未満の臓器提供に関して家族と第三者の確認によるD案も提出されたが、棚上げ状態で国会での議論は進まなかった。ところが、日本からの渡航移植が多いアメリカなどが海外からのレシピエントへの移植を制限し始めたことや国際移植学会が2008年5月2日に出したイスタンブール宣言が2009年にWHOで採択される予定となり、急速に法律改正の議論が進んだ。イスタンブール宣言とはドナーになるひとの人身売買や貧困な人々から臓器

を買うために富裕国の患者が渡航して移植する所謂移植ツーリズムの禁止がその目的であった。なお、2009年のWHO総会は新型インフルエンザで開催期間が短縮され、その決議は2010年に延期された。

結果として、2009年7月13日に改正法が成立した。改正時に多くのメディアは、改正臓器移植法は「脳死は人の死」と規定されていると報じたが、実際にはそのような条文はなく、現在でも臓器提供の場合のみ人の死になると考えてよい。本改正に当たり、附則として、以下が含まれている。そのことから臓器提供の際に虐待除外を行わなければならなくなったのである。

(検討)

5 政府は、虐待を受けた児童が死亡した場合に当該児童から臓器（臓器の移植に関する法律第五条に規定する臓器をいう。）が提供されることのないよう、移植医療に係る業務に従事する者がその業務に係る児童について虐待が行われた疑いがあるかどうかを確認し、及びその疑いがある場合に適切に対応するための方策に関して検討を加え、その結果に基づいて必要な措置を講ずるものとする。

2. 「臓器の移植に関する法律」の運用に関する指針（ガイドライン）

1) 子ども虐待除外に関して

(1) 研究班のチェックリスト

改正案の成立を受け、厚生労働省厚生科学審議会疾病対策部会臓器移植委員会（以下委員会）に置いて、施行に向けてのガイドラインの作成が行われた。その資料とすべく、法律成立直後から平成21年度厚生労働科学研究において貫井英明山梨大学名誉教授を研究代表者とする研究班が立ち上がり、分担研究者として山田不二子先生が子ども虐待の除外方法についての検討を担当し、水口雅先生らが小児の脳死判定基準の作成に関しての研究を行った。ただ、今回の法律改正で新たに加わった親族優先に関する施行が2010年1月13日であり、その他が2010年7月13日施行という流れが法律で規定されていたため、親族優先に関する議論が先に行われ、子ども虐待除外の問題は遅れての議論となった。上記の研究において作成された子ども虐待除外のためのチェックリストとフローチャートは虐待によって脳死に至った子どもの除外を対象にしていたが、後に、委員会において、行政から「虐待を受けた子どもから臓器提供がないように」ガイドラインを作るという説明があった。その時点では研究班は終了しており、その間に齟齬が生じたのである。

(2) ガイドライン

ガイドラインにおいては別表（図1）のごとく定められた。つまり、脳死下でも心臓死下でも18歳未満のドナー候補に関しては以下の対応が必要とされたのである。

まず、18歳未満の小児からの臓器提供を行える施設

は必要な体制を整えなければならないとされた。その体制とは、①虐待防止委員会等の院内組織があること、②児童虐待対応に関するマニュアルが整備されていることの2点である。それだけではなく、日頃から可能な限り虐待の発見に努め、必要な対応をすることが求められることが明記された。その上で、臓器提供に関しては、主治医が家族に臓器提供の機会があることを告げる前に院内組織である虐待防止委員会等と情報共有を図り助言を得ることが必要とされ、臓器摘出の前には虐待除外が適切になされているかどうかを施設内の倫理委員会等の委員会で確認することが求められた。虐待の疑いがなくとも、捜査機関との連携が必要な場合には捜査機関との連携が必要である点も記載されている。

3. 医療における虐待対応

子ども虐待の発見はそれほど容易なものではない。虐待は常に隠されるからである。虐待者が虐待を隠すのは当然としても、子どもも虐待されたことを隠す傾向があり、更に、多くの場合、虐待は密室で行われているために現実がわからないのである。従って、何らかの不自然さに気づいて虐待を疑うことが重要となってくる。例えば、少し目を離したすきに3ヶ月の子どもがベッドから落ちて痙攣したと連れてきた親がいる時、子どもの救命だけを考えて不自然さに気づかない場合がある。しかし、寝返りをしない3ヶ月の子どもがベッドから落ちるとしたら、ベッドのどこに寝かせていたのだろうか、ベッドの高さはどのぐらいだろうか（通常、90cm以下の高さからの乳児の落下では命に係わる重篤な状態にはならないと言われている）などの点に思いをはせなければ虐待を疑うことはできない。疑わなければ子どもを助けることはできないのである。不自然な傷、不自然な体型（器質的要因によらない成長障害など）、不自然な説明などに気づくことが求められているのである。

不自然さに気づいても、それを打ち消したくなるのは医療者の常である。何故なら、多くの医療者は目の前の親を疑うことに罪悪感をもつからである。しかし、虐待への対応は親を告発することが目的ではなく、親や家族を支援して虐待のエスカレートを防ぎ、子どもの健全な育成を助けることにある。最初の時点で虐待を見逃すことは子どもに対してのみならず、親に対してもケアの機会を逃すことになる。従って、刑事罰という権利制限を行う際の「疑わしきは罰せず」ではなく、「疑わしきは行動を起こす」が必要となるのである。医学的に重篤な虐待の可能性を判断するためには、チーム医療が欠かせない。全身状態を把握できる小児科医、頭部外傷の判断や虐待に特有の骨幹端骨折や肋骨骨折を適切に判断できる放射線科医、眼底やその他の外傷性眼障害などを判断できる眼科医、性器の診察ができる婦人科医などに加え、看護師の観察も必要であ

るし、心理学的な判断も必要になることが多い。そして、児童相談所や地域の福祉・保健との連携を担うソーシャルワーカーや保健師は重要な役割を果たす。臓器提供病院になるための院内の虐待防止委員会にはこのようなチームが必要なのである。チームの眼でみる

ことにより、見逃しが少なくなるだけでなく、チームに相談できることで、主治医が虐待を疑う率も高くなる。

第5 虐待を受けた児童への対応等に関する事項

臓器の移植に関する法律の一部を改正する法律（平成21年法律第83号）附則第5項においては、虐待を受けた児童が死亡した場合に当該児童から臓器が提供されることのないよう、移植医療に係る業務に従事する者がその業務に係る児童について虐待が行われた疑いがあるかどうかを確認し、その疑いがある場合に適切に対応する必要がある旨規定されていること。

このため、脳死・心臓死の区別にかかわらず、児童（18歳未満の者をいう。以下同じ。）からの臓器提供については、以下のとおりとし、虐待が行われた疑いがある児童が死亡した場合には、臓器の摘出は行わないこと。

1 児童からの臓器提供を行う施設に必要な体制

次のいずれも満たしていること。

- (1) 虐待防止委員会等の虐待を受けた児童への対応のために必要な院内体制が整備されていること。
- (2) 児童虐待の対応に関するマニュアル等が整備されていること。なお、当該マニュアルは、新たな知見の集積により更新される必要があること。

2 虐待が行われた疑いの有無の確認について

- (1) 児童の診療に従事する者は、臓器の提供に至る可能性があるか否かにかかわらず、可能な限り虐待の徴候の有無を確認するよう努めること。また、その徴候が確認された場合には、児童からの臓器提供を行う施設においては、当該施設の患者である児童について、虐待対応のための院内体制の下で、虐待が行われた疑いがあるかどうかを確認すること。
- (2) この結果、当該児童について虐待が行われた疑いがあると判断した場合には、児童からの臓器提供を行う施設は、児童虐待の防止等に関する法律（平成12年法律第82号）第6条第1項の規定により児童相談所等へ通告するとともに、警察署へ連絡するなど関係機関と連携し、院内体制の下で当該児童への虐待対応を継続すること。
- (3) なお、その後、医学的理由により当該児童について虐待が行われたとの疑いが否定された場合についても、その旨を関係機関に連絡した上で、当該児童への虐待対応の継続の要否について検討すること。

3 臓器提供を行う場合の対応

- (1) 主治医等が家族に対し、臓器提供の機会があること等を告げようとする場合には、事前に、虐待防止委員会の委員等とそれまでの診療経過等に関して情報共有を図り、必要に応じて助言を得ること。
- (2) 児童から臓器の摘出を行う場合には、施設内の倫理委員会等の委員会において、2及び3（1）の手続を経ていることを確認し、その可否について判断すること。
- (3) なお、施設内の倫理委員会等の委員会で、児童について虐待が行われた疑いがなく当該児童から臓器の摘出を行うことが可能であると判断した場合であっても、刑事訴訟法（昭和23年法律第131号）第229条第1項の検視その他の犯罪捜査に関する手続が行われる場合には、捜査機関との連携を十分に図ること。

図1 虐待除外の指針

4. 臓器移植に関する子ども虐待除外

前述のごとく、法律を厳密に適応すれば、虐待によって脳死になった小児のみならず、脳死に至る原因は別にあつたとしても、過去に虐待を受けているかどうかを確認しなければならない。図2および図3は厚生労働科学研究費井班でのチェックリストとフローチャートを基に、成育医療研究開発費において、山田不二子先生にその後の委員会の意図を基に改訂していただいたものである。

図2のチェックリストは概ね通常の虐待判断にも当てはまるものであるが、(7)の児童相談所・保健所・保健センター・市町村への照会が困難を来していた。個人情報であるとの点で、児童相談所等が情報を伝えてくれないことが続いたからである。そこで、厚生労働省は調査を行い、「臓器提供施設と児童相談所の積極的な連携と情報共有について」という通達を出し、児童

相談所の協力が得られるような方向付けを行った。ちなみに、筆者が所属する病院では、臓器提供の可能性に関して親に説明する際に、「臓器提供を申し出られた場合には法律に基づいて虐待の有無を判断しなければならないので、児童相談所等に照会を行うことになる」ことを告げ、それを含めて意思決定をしてもらい、臓器提供の意思決定がなされた場合には、児童相談所等への照会に関する同意書を得ることにしている。

虐待除外が必要とされている中、最初の試みとして慎重な対応が求められ、偽陽性より偽陰性を排除する方向が求められた。そのため、実際の虐待対応では、虐待を疑っても「虐待でなかったらどうしよう」という不安が働くが、臓器提供の場合の虐待除外では、虐待はないと思われても「虐待だったらどうしよう」という不安が生じるのである。従って、現場の医師としてはかなりの戸惑いが生じているのが現状である。

このチェックリストは、臓器移植に係る業務とは異なる日常診療においても、子ども虐待・ネグレクトが疑われたときのチェックリストとして活用することができる。

1) 次に挙げる項目(1)~(3)のうち1つでも該当するものがある場合は、その児童から臓器提供をしないこととする。

(1) 虐待に特徴的な皮膚所見 ¹³⁻¹⁶⁾	①体幹・頸部・上腕・大腿・性器周辺に認められる複数の外傷 ②同じ形をした複数の外傷 ③新旧織り交ざった複数の外傷 ④境界鮮明な熱傷・火傷 ⑤スラップ・マーク(平手打ち痕)、バイト・マーク(噛み痕)
(2) 保護者の説明と矛盾する外傷 ¹³⁻¹⁶⁾	①外傷の発生機序に関する保護者の説明が医学的所見に矛盾している。
(3) 当該児童の発達段階と矛盾する外傷 ¹³⁻¹⁵⁾	①外傷の発生機序として保護者が説明した内容や外傷所見が当該児童の発達段階に矛盾する。

2) 当該児童が2歳未満の乳幼児の場合、(4)~(6)の検査を施行し、虐待を疑う所見が1つでも認められた場合は「乳幼児揺さぶられ症候群: SBS^{9,10)} / 虐待による頭部外傷: ATH¹¹⁾」や「被虐待児症候群: The Battered Child Syndrome¹⁶⁾」の可能性があるので、慎重な判断を要する^{9-11, 16-19)}。

乳幼児揺さぶられ症候群(SBS) ^{9,10)} / 虐待による頭部外傷(AHT) ¹¹⁾ の疑い	(4) 頭部CT (必要に応じて頭部MRI・頸椎MRIを併用する。)	①交通事故以外で発生した硬膜下血腫 ②交通事故以外の原因による外傷性びまん性軸索損傷や灰白質-白質剪断といったSBSやAHTを疑うべき脳実質損傷 ③原因不明の頸髄損傷 ²⁰⁾
	(5) 倒像鏡もしくは乳幼児用デジタル眼底カメラによる眼底検査 ²¹⁾ (眼科医にコンサルトすることが望ましい。)	①広汎で、多発性・多層性の眼底出血 ②網膜分離症 ③網膜ひだ
被虐待児症候群 ¹⁶⁾ の疑い、もしくは、SBS/AHT ⁹⁻¹¹⁾ の疑い	(6) 全身骨撮影 ^{23, 24)} (放射線科医にコンサルトすることが望ましい。)必要に応じて胸部CTを施行する。当該児童の病状により全身骨撮影が困難な場合は、これを骨条件全身CTで代用してもよい。ただし、CTの場合、骨幹端病変を見逃すことがあるので注意する。	①肋骨骨折 ②長管骨の骨幹端骨折(バケツの柄骨折、骨幹端角骨折) ③保護者の説明と矛盾する骨折 ¹⁶⁾ ④(原因不明の)骨折の既往

3) 次に挙げる項目(7)~(13)の中に該当するものがある場合、子ども虐待・ネグレクトがないことを確信できないなら、その児童から臓器提供をしないこととする。

(7) 児童相談所・保健所・保健センター・市区町村への照会	①照会先から当該児童について子ども虐待・ネグレクトに関する何らかの情報が得られた。 ②照会先から、当該児童のきょうだいに関する子ども虐待・ネグレクト情報が得られた。 ③当該児童のきょうだいの中に、死因が明らかでない死亡者 ²⁵⁾ やSIDS ³⁾ (疑) がいるという情報が得られた。 ④保護者が覚醒剤や麻薬などの違法薬物を使用しているという情報が得られた。
(8) 小児科医による成長状態の確認	①医学的に相応の理由がないのに、成長曲線(身長・体重)のカーブが標準から大きく下方にずれている ²⁷⁾ 。(非器質性発育障害(NOFTT) ²⁹⁾ の疑い) ②医学的に相応の理由がないのに、頭囲の成長曲線がある時点から急に上方にずれている。(虐待による頭部外傷 ¹¹⁾ の後遺症としての頭囲拡大の疑い)
(9) ネグレクトが疑われる状況 ²⁶⁾	①当該児童が乳幼児(障害児の場合は発達段階として6歳未満と考えられるとき)であるのに乳幼児だけで外遊びをさせる、危険物を放置し安全管理をしないなど、保護者が適切な監督をしていないことが明確である。 ②飢餓状態が疑われる。 ③嘔吐や下痢など相応の理由がないのに、脱水状態となっている。
(10) 性虐待が疑われる状況	①思春期前の児童の処女膜裂傷等、性器そのものの外傷 ②性感染症を疑うべき臨床症状 ③腔内異物 ④妊娠
(11) きょうだいの不審死 ²⁵⁾ およびSIDS ³⁾ (疑)	①家族歴の聴取および児童相談所・保健所・保健センター・市区町村・警察への照会によって、きょうだい(異母・異父きょうだいも含む)の中に、死因が明らかでない死亡者やSIDS ³⁾ (疑) がいるという情報が得られた。
(12) 代理によるミュンヒハウゼン症候群(MSBP) ^{25, 28)} の疑い	①医療機関からの紹介状を持たずに、当該児童の病気を訴えてドクターショッピングを繰り返していた。 ②当該児童は、医学的に説明のできない症状を繰り返し呈していた。 ③保護者の訴える症状と臨床所見との間に矛盾がある。
(13) 受診の遅れ	①当該児童の症状に気づいてから受診行動に移るまでに長時間 ¹³⁻¹⁵⁾ を要していて、その理由を合理的に説明できない。

図2 虐待除外のチェックリスト

5. 臓器提供の現状

現在まで、脳死下での臓器提供が行われた18歳未満の小児は6例である。6歳未満が1例、10-15歳が2例、15-18歳が2例であった。いずれも虐待除外に問題は生じていない。この数の少なさがどの程度虐待除外の困難さに起因しているかは明確ではないが、改正法施行1年後に行った調査では、臓器提供病院になり得る病院において経験された15歳未満の脳死とされる状態となった小児31例中、虐待除外が困難であると回答されたのは7例であり、いずれも医学的判断で困難を感じているとのことであった。

しかしながら、小児の臓器提供の困難さは虐待除外だけではない。実際に経験してみると、臓器提供を決

めると死と判断されるという事実が、親にとって「死のボタンを押す」という感覚になることがネックであったり、最善の医療が行われていたかが不明という例がある。

一方、成人を含めた臓器提供の状況を見ると、脳死下臓器提供は法改正後伸びてきているが、心臓死下での臓器提供が減少し、臓器提供者の数には大きな変化がないのが実情である(図4)。小児の場合、心臓死下での臓器提供の可能性の提示をするという習慣がなく、ハードルが高い脳死下での臓器提供にこだわるのではなく、心臓死下でも提供できる脾臓、腎臓、眼球、更には組織としての心臓弁や皮膚の提供を増加させていく努力も必要であろう。

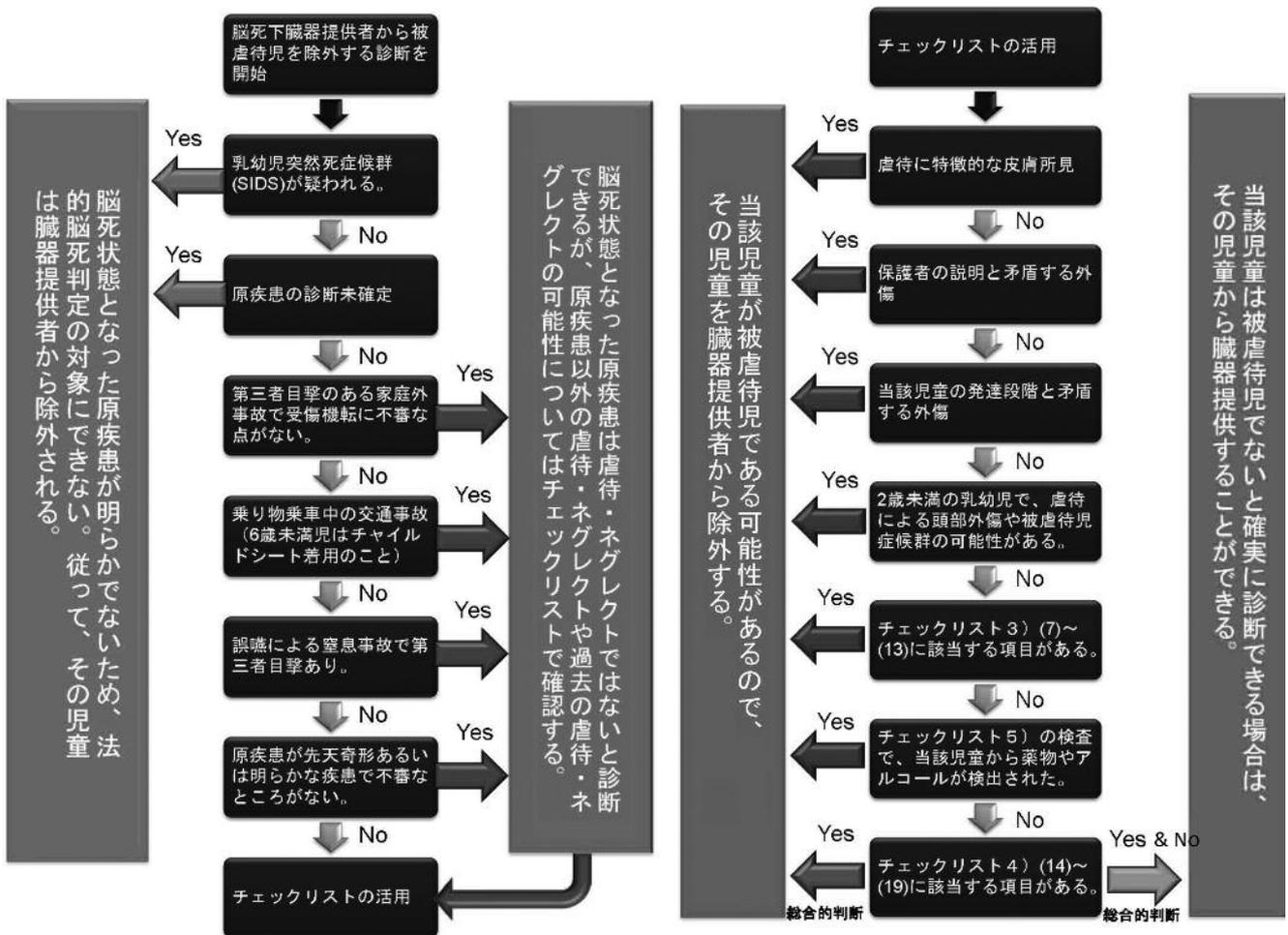


図3 新マニュアルフローチャート

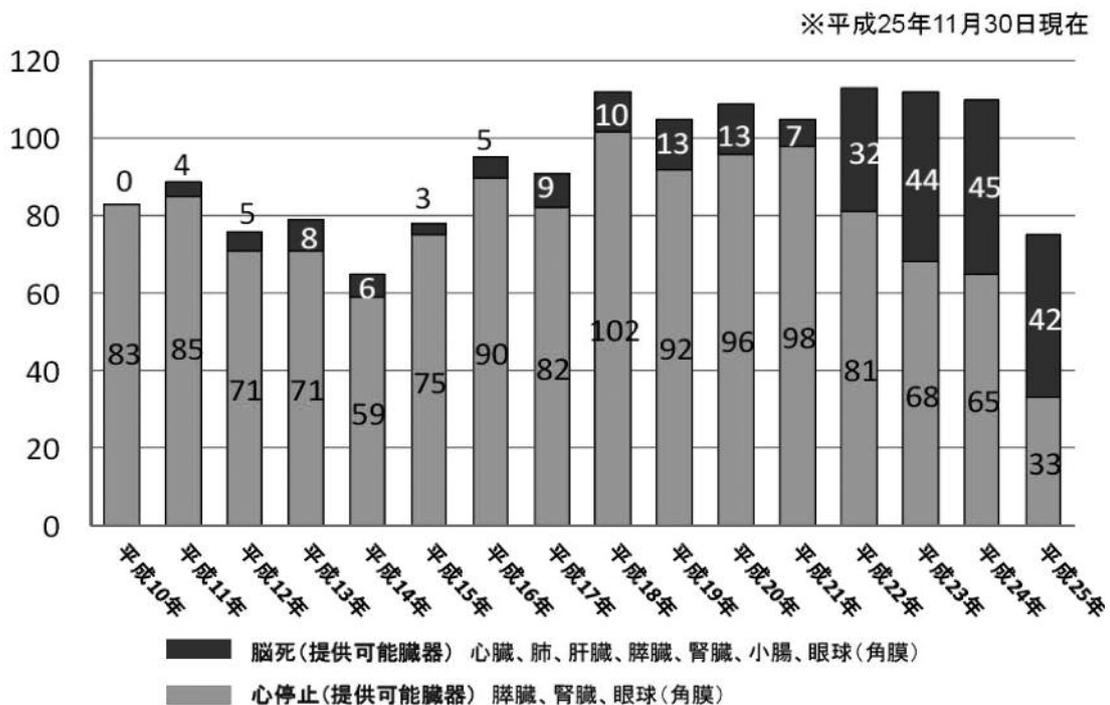


図4 臓器提供者数の推移(年別)
(平成10年~平成25年)

6. 虐待除外以外の問題点

小児の臓器提供に関しては虐待除外に目が向きがちであるが、その他の問題点も存在する。前述のごとく、臓器提供をするかしないかで死の時期が異なることもその一つである。また、障がい児の除外も必要とされている。この点は法律に盛り込まれているわけではないが、国会において障がい者からの臓器提供はしないという立法者の答弁があったことからその除外が必要となった。その理由としては「拒否の意思表示が困難」だからとのことであった。しかし、ある年齢以下の子どもの場合は、もともと拒否の意思表示は困難なのである。また、ある事故で障がいを負い、しばらくして脳死とされうる状態になった時、障がい児と考えるのかどうかは難しい判断となる。更に、小児の救命救急システムが整っていない現在、最善の治療を受けたかどうかで悩む事例も存在する。つまり、小児の臓器提供に関しては、虐待以外の問題も大きいことを指摘しておく必要がある。

7. 今後の課題

1) 虐待除外に関する課題

(1) 虐待除外の必要性

虐待除外がどこまで必要かは議論を更に進める必要がある。小児でも脳死とされうる状態になったら臓器提供をすることを選ぶ親子が大半を占めるようになったとしたら、臓器提供をさせないことが却って権利侵害かもしれない。医師のみではなく社会全体の議論が必要である。

(2) 実際の虐待除外に関して

前述のごとく、小児を虐待から救うための虐待対応とは異なり、臓器提供の虐待除外ではチェックリストやマニュアルに沿って行えることが必要である。現実の経験や新たな知見を加えて、定期的にチェックリストやマニュアルを見直す必要がある。



奥山 眞紀子
Makiko Okuyama

Profile

東京慈恵会医科大学卒業、同大学院博士過程修了。睡眠の研究で博士号取得。埼玉県立小児医療センター神経科医員を経て、1986年米国ボストンのタフツ大学附属病院小児精神科へ留学。留学中、ボストンカレッジにて、小児思春期カウンセリング学修士号取得。1989年帰国後、埼玉県立小児医療センターで精神保健を担当し医長、副部長を経て、2002年3月、国立成育医療センター（平成22年度より独立行政法人国立成育医療研究センターに名称変更）こころの診療部長となり、現在に至る。また、2014年5月より副院長を兼任。

専門

小児精神保健、子ども虐待、子どものトラウマなど。

役職

NPO法人埼玉子どもを虐待から守る会会長、日本小児科学会理事等を歴任、現在は、日本小児精神神経学会常務理事、日本子ども虐待防止学会（JaSPCAN）副会長、日本トラウマティックストレス学会会長、日本学術会議連携会員、厚生労働省厚生科学審議会疾病対策部会「臓器移植委員会」専門委員、内閣府子ども若者育成支援推進点検・評価会議構成員、社会福祉法人子ども虐待防止センター理事、NPO法人埼玉子どもを虐待から守る会理事など。

編著書

「子ども虐待の臨床」（南山堂）、「病気を抱えた子どもと家族の心のケア」（日本小児医事出版社）、「アタッチメント」（明石書店）、「子どもの心の診療医になるために」（南山堂）、「虐待を受けた子どものケア・治療」（診断と治療社）など。

2) 虐待除外以外の課題

(1) 長期脳死の問題

以前から小児の場合には長期脳死の問題が指摘されていた。実際に脳死とされうる状態と考えられ、何らかの理由で脳死判定に至らなかった小児のケースで数か月単位もしくは1年近く生存していることもある。無呼吸テストを含めた脳死判定を行っていないので脳死と言えるかどうかは問題があるが、この点を明らかにしていくことは課題の一つである。

(2) グリーフケア

小児が脳死状態になるということは周囲への打撃が非常に大きな状態である。医師は生存への努力や臓器提供に関する様々な配慮で忙しいが、親やきょうだいの心理的サポートも非常に重要な問題である。その小児にとっても周囲にとっても「良き死」「質の高い死」となるようなサポート体制が求められている。

8. 最後に

臓器提供の問題は「小児の死」に関しての我々医療者の意識を問うていると言っても過言ではない。臓器提供に限らず、小児の死およびその看取りに関する臨床と研究を進めることが必要である。Quality of Lifeのみならず、Quality of Deathも十分に考えた医療が求められている。

シリーズ
第30回



ハザード比を効果指標とした 生存分析のメタアナリシス

森實 敏夫

Toshio Morizane

公益財団法人日本医療機能評価機構

客員研究主幹

東邦大学医学部 客員教授

前回R用のメタアナリシスのパッケージとして評価の高いmetaforを用いたメタアナリシスの実際について述べた。メタアナリシスで統合される効果指標はさまざまであるが、アウトカムが二分変数 dichotomous variable で表される場合にはリスク比、オッズ比、率差などが用いられることが多い。これらの効果指標の場合、各研究から対照群と介入群の分母となる症例数とアウトカムが生じた症例数、すなわち人数が解析対象となる。また、アウトカムが連続変数で表される場合には、各研究の平均値と標準偏差が解析対象となる。

アウトカムが生存などの場合、すなわち時間イベント解析 time-to-event analysis が用いられている場合、各研究での対照群と介入群の生存曲線の比較はログランク検定などの方法が用いられていることが多く、生存期間中央値などとともにP値が提示されている。また、Cox比例ハザード解析により介入に対するハザード比と95%信頼区間が提示されていることもある。個別研究の生存分析の結果の提示法はさまざまであるが、これらをメタアナリシスで統合する場合はハザード比を統合するのが一般的である。したがって、各研究からハザード比とその標準誤差または分散のデータを抽出する必要があり、これらの値が記述されていない場合には、提示されている他のデータから算出する必要がある。

ハザード比とは

ハザード比 hazard ratio はリスク比と類似した概念でハザード率 hazard rate の比である。ハザード率は、ある一定期間で死亡などのイベントの発生する率であり、期間を短くしていくと瞬間におけるイベント発生率を表すことになり、生存曲線の接線の傾きに相当する。どれくらい早くイベントが発生するかを表す指標である。単にハザードあるいはリスクと呼ばれることもある。

図1に示すように、死亡というイベントが時間の経過の中で少しずつ生じていく場合、生存率はイベントが生じる時点ごとに下降していくことになる。ハザード率は $\lambda = dS/dt$ で表され、 $dS = (\text{t+dtで生じるイベント数})/(\text{t時点のリスク人数})$ を意味する。リスク人数とはその時点でイベントフリーの人数のことであり、分母に相当する。もし、1日を単位として表すと、ハザード率 λ は次の1日でイベントが起こる確率を表わすことになる。ハザード率が大きいほど生存曲線は急速に下降し、イベントが速いスピードで起きていくことを表し、逆に小さければ生存曲線はなかなか下降せず、イベントはゆっくりと起きていくことを表す。

ハザード比はこのハザード率の比であり、2つの介入の生存に及ぼす効果を比較する場合、ハザード比が指標として用いられる。もし、対照に対してある介入が生存を改善する、すなわち生存を延長する効果があるとすると、ハザード比は1より小さな値となる。

比例ハザードが成立する場合、ある特定の時間 t における介入群と対照群のイベントフリーの人数の差は次の式で表される。なお、HRはハザード比を示す：
 $\exp[\ln(\text{対照群のイベントフリーの割合}) \times \text{HR}] - \text{対照群のイベントフリーの割合}$

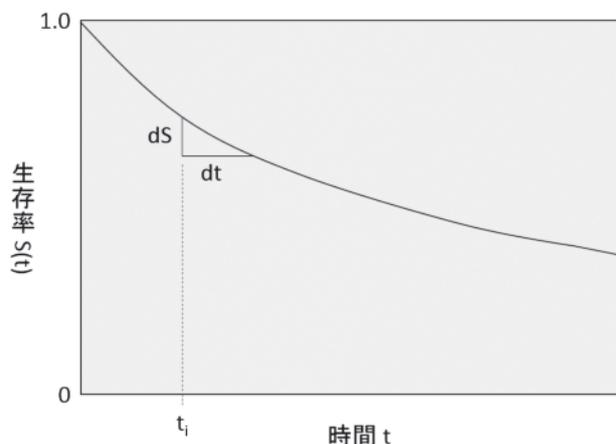


図1 ハザード率
縦軸は累積生存率、横軸は時間

また、介入群と対照群の生存期間中央値の差は次の式で表すことができる：
対照群の生存期間中央値 ÷ HR - 対照群の生存期間中央値

ログランク検定の概略

ログランク検定では、イベントが生じた時点で図2に示すような計算を行い、ログランクカイ二乗値 χ^2_{logrank} から、P値を求め2群間の生存に有意差があるかどうかを検定する。

多くの研究では、P値、観察されたイベント総数 O_1 , O_2 が記述されているが、ハザード比やその信頼区間は記述されていない場合もある。そのような場合でも、後で述べるように論文中に記載されている他のデータからハザード比とその標準誤差を算出することが可能である。

また、ハザード比は自然対数に変換することによって、その分布が正規分布に近似することを前提に信頼区間が算出されている。ハザード比の自然対数の分散は $V^* = 1/E_1 + 1/E_2$ であり、その平方根が図2に示すように標準誤差に相当する。一方、いわゆるログランク分散 $V = 1/V^*$ であり、これら2つは逆数の関係にある。

ハザード比のメタアナリシス

ハザード比をメタアナリシスで統合する場合、その分散で重みづけした平均値を計算する。固定効果モデルである Peto の方法では、研究からログランク検定のイベントの観察数 O と期待数 E およびログランク分散 V を求め、それらを以下の式で統合する。 Σ は総和を意味する：

$$HR \text{ 統合値} = \Sigma(O - E) / \Sigma \text{ログランク分散}$$

$$\chi^2_{\text{logrank}} = (O_2 - E_2)^2 / E_2 + (O_1 - E_1)^2 / E_1$$

$$z = \sqrt{\chi^2_{\text{logrank}}}$$

$$E_{1t} = r_t n_{1t} / N_t$$

$$E_{2t} = r_t n_{2t} / N_t$$

$$E_1 = \Sigma E_{1t}; O_1 = \Sigma a_t$$

$$E_2 = \Sigma E_{2t}; O_2 = \Sigma c_t$$

$$HR = (O_2 / E_2) / (O_1 / E_1)$$

$$SE(\ln HR) = \sqrt{1/E_1 + 1/E_2}$$

95%信頼区間

$$\exp[\ln HR \pm 1.96 \times SE(\ln HR)]$$

図2 ログランク検定およびハザード比HRと信頼区間の計算

群1を対照群、群2を介入群とする。イベントが生じた時点 t で、対照群および介入群でイベントが生じた人数を a_t , c_t で、その合計を r_t で、イベントが生じていない人数を b_t , d_t で、その合計を s_t で表し、 $a_t + b_t$ を n_{1t} 、 $c_t + d_t$ を n_{2t} で表す。各群のイベント生起期待数 E_{1t} , E_{2t} は図中の式で算出する。すべてのイベントが生じた時点での E_{1t} , E_{2t} および a_t , c_t を求め、それらの総和を E_1 , E_2 , O_1 , O_2 として算出しそれらからログランクカイ二乗値 χ^2_{logrank} を算出する (自由度 $df=1$)。さらに、ハザード比とその自然対数 \ln の標準誤差 SE を算出し、95%信頼区間を算出することができる。

ハザード比と95%信頼区間が記述されているような場合、それらの値から、ハザード比の自然対数とログスケール上の分散を算出できる。その場合は、分散逆数による方法 *inverse variance method* で次の式で統合することができる：

$$HR \text{ 統合値} = \{\Sigma[\ln HR / \ln HR \text{の分散}]\} / \Sigma[1 / \ln HR \text{の分散}]$$

metaforによるメタアナリシス

前回紹介した *metafor* では効果指標の値と標準誤差または分散からのメタアナリシスがサポートされている。*rma()* 関数を用いて $\ln HR$ とその標準誤差からメタアナリシスを実行することができる。

一例として、肝細胞癌の肝動脈化学塞栓療法 (TACE, *trans-arterial chemoembolization*) を保存的治療と比較したランダム化比較試験のメタアナリシスを行ってみる。データは Microsoft Excel で準備した図3に示すものである。ハザード比の自然対数とログスケール上の標準誤差、すなわち上記の $V^* = 1/E_1 + 1/E_2$ の平方根の値を各研究のデータから算出した。author, nt, nc, yi, sei のラベル名は R で変数名として使用されるので、変更せずこのまま用いる必要がある。

R を起動して、*metafor* を読み込み、Excel で必要なデータ範囲を選択して、コピーし、R のコンソールに以下のように記述して、変数 *dat* にデータを格納する。なお、*attach(dat)* を実行前の状態では、*dat\$yi* で y_i の配列、すなわちハザード比のデータを参照しなければならないが、これを実行することで、 y_i だけで参照できるようになる。そのため、*rma()* 関数の引数として *rma(yi=dat\$yi, sei=dat\$sei, method="REML")* と記述しなくてもよくなり、下記のようなシンプルな記述が可能になる。また、*attach(dat)* 実行後元に戻すには *detach(dat)* を実行すればよい。

	イベント+ (死亡)	イベント- (生存)	
対照群	a_t	b_t	n_{1t}
介入群	c_t	d_t	n_{2t}
	r_t	s_t	N_t

```

dat=read.delim("clipboard", sep="¥t", header=TRUE)
  続けて以下のスクリプトを実行すると、フォレスト
  プロットとFunnel plotが表示される。
attach(dat)
res=rma(yi,sei,method="REML") #Restricted maximum
likelihood method
dev.new() #新しいウィンドウに
プロットする
forest(a transf=exp, res) #対数変換した値を
Exponentialで戻す。
dev.new()
funnel(res)

```

rma()関数では、ランダム効果モデルによるメタアナリシスが実行される。得られたプロットを図4に示す。なお、Excelでコピー操作を行って、データをクリップボードにコピーしたあと、Rのコンソールにdat=read.delim("clipboard", sep="¥t", header=TRUE)のスクリプトを直接入力する必要があることを前回述べたが、Rでは上向き矢印キー↑を押すと、一度実行したスクリプトの各行を順次表示させることができる。これを利用すると、上向き矢印キーでこのスクリプトがコンソールに表示されたところで、Excelに戻り、必要なデータ範囲を選択して、コピーして、Rのコンソールに戻って、そのままEnterキーを押すとスクリプトが実行され、変数datにクリップボードのデータが格納さ

れる。この機能を利用すると、このスクリプトをRエディターに書き込んで、選択して実行し、エラーが起きても無視して、上向き矢印キーで同スクリプトを表示させることで実行できることになり、コンソールに直接書き込む必要がなくなる。

ハザード比と標準誤差の抽出

上記の解説で、各研究からハザード比と標準誤差のデータを抽出できれば、メタアナリシスは容易にできることが分かっていただけたと思う。メタアナリシスの対象となるそれぞれの研究の生存分析の結果の記述はさまざまで、追加の計算が必要な場合も多い。ときには、Kaplan-Meier生存曲線の図から読み取らなければならない場合もある。それらの方法については、Parmarら¹⁾の論文が広く参照されており、コクランレビューでも用いられている。より最近2007年に発表されたTierneyら²⁾の論文は包括的な内容で、ほとんどの場合に対応できる方法が述べられている。以下にTierneyらの論文に記述されている方法を紹介する。計算自体はExcelで実行可能である。

TACE RCT	介入群 総例数	対照群 総例数	効果指標値	標準誤差	ラベル	
研究コード	nt	nc	yi	sei	label	
Pelletier G2008	37	36	-0.0834	0.2659	Author Year	研究
Doffoel M 2008	62	61	-0.0726	0.1972	BSC	対照
Lo CM 2002	40	40	-0.6931	0.245	TACE	介入
Llovet JM 2002	40	35	-0.755	0.4661	Death	アウトカム
Groupe dEtude 1995	50	46	-0.3425	0.2303	Hazard Ratio	効果指標
Pelletier G 1990	21	21	0.3946	0.343	HR	略称(RR, OR, RD, HR)

図3 ハザード比のメタアナリシスのためのデータ

yi、seiが各研究から抽出・計算したハザード比の自然対数と標準誤差である。なお、ラベルの部分は今回使用しない。

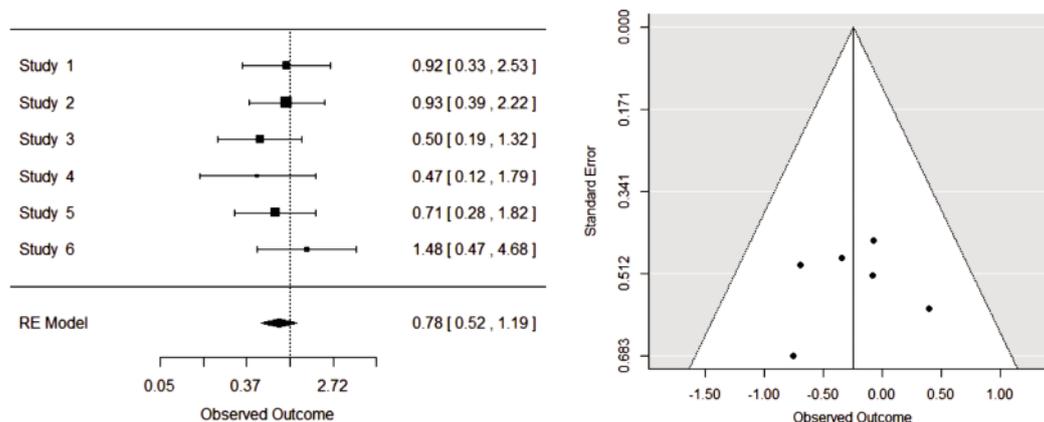


図4 ハザード比のメタアナリシスの結果の一例
フォレストプロット (左) とFunnel plot (右)

1. ハザード比の95%信頼区間がわかっている場合

ハザード比の95%信頼区間の上限値と下限値が記述されている場合、これら2つの値からln HRとSE(ln HR)を算出するには、まずこれら2つの値の自然対数を求め、その平均値を算出する。これがln HRに相当する。

$$\ln HR = (\ln HR_{up} + \ln HR_{low})/2$$

次に、図2の95%信頼区間の式から、標準誤差SE(ln HR)=[(ln HR_{up} - ln HR_{low})/(2×1.96)]で求められる。ハザード比の自然対数の分散V*=[(ln HR_{up} - ln HR_{low})/(2×1.96)]²で標準誤差の2乗である。ログランク分散V=1/V*で求められる。

また、介入群のイベント生起観察数Oとイベント生起期待数Eおよびログランク分散VとHRの関係は次の式で表される。

$$HR = \exp[(O - E) / \text{ログランク分散} V] \text{ または } \ln HR = (O - E) / \text{ログランク分散} V$$

この式に基づいて、O-E=ln HR×ログランク分散Vを求めることができる。

これらをExcelで計算する表を図5に示す。ハザード比は95%信頼区間から計算しているため、有効桁数の関係で、論文中に記載されている値とは若干の誤差が出る可能性がある。

2. ログランク検定のイベント観察数と期待数が分かっている場合

図2に示すハザード比HRの計算式に従い、HR=(O₂/E₂)/(O₁/E₁)で計算し、その自然対数ln HRをExcelのLN()関数で計算し、ln HRに対する分散V*を1/E₁+1/E₂、HRの分散V、ここではログランク分散と呼ぶ、はその逆数、そしてln HRの分散の平方根をExcelのSQRT()関数で計算することで、ln HRの標準誤差が得られる(図6)。

3. ハザード比と介入群と対照群のイベント観察数が分かっている場合

ハザード比が記述されているが、信頼区間の記述がなく、介入群と対照群のイベント観察数、すなわちO₁、O₂が分かっている場合にはログランク分散V=(O₁×O₂)/(O₁+O₂)の近似式でVを求め、その逆数としてln HRの分散を求め、その平方根としてln HRの標準誤差を算出することができる(図7)。ただし、この方法が適用できるのは、2群の割り付けが1:1で行われた場合だけである。

若干の誤差が生じるがこの近似式を用いてもほぼ同じ標準誤差の値が得られた(図7)。

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	Calculating Hazard Ratio and SE										
2											
3	HR and confidence intervals		HR	ln HR	SE(ln HR)	95%CI (HR)					
4	HR	上限値	2.532999	1.512798	0.4139607	0.262981	0.903497	=EXP(E4)	=(LN(C5)+LN(C4))/2	=SQRT(F5)	=EXP(E4-1.96*F4)
5		下限値	0.903497							=(LN(C4)-LN(C5))/(2*1.96)^2	=EXP(E4+1.96*F4)
6					V* of ln HR	0.069159	2.532999			=1/F5	
7					V of HR	14.45941				=LN(D4)*F6	

図5 ハザード比の95%信頼区間からの計算

カラムD, E, F, Gの該当するセルにカラムH, I, J, Kの式が入力されている。カラムGはln HRとSE(ln HR)に基づいて95%信頼区間を計算し、Exponentialに変換してハザード比とその95%信頼区間を表示している。

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	Calculating Hazard Ratio and SE										
2	Logrank test O1 E1 O2 E2										
3			HR	ln HR	SE(ln HR)	95%CI (HR)					
4	介入群	O2	34	1.512798	0.4139607	0.262981	0.903497	=(C4/C5)/(C6/C7)	=LN(D4)	=SQRT(F5)	=EXP(E4-1.96*F4)
5		E2	28							=1/(1/C5+1/C7)	=EXP(E4+1.96*F4)
6	対照群	O1	24		V* of ln HR	0.069159	2.532999			=1/F5	
7		E1	29.9		V of HR	14.45941					

図6 ログランク検定のイベント観察数と期待数からの計算

カラムD, E, F, Gの該当するセルにカラムH, I, J, Kの式が入力されている。

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	Calculating Hazard Ratio and SE										
2	HR and event numbers (1:1)										
3			HR	ln HR	SE(ln HR)	95%CI (HR)					
4	介入群	O2	34	1.512798	0.4139609	0.266605	0.897102	=C6	=LN(D4)	=SQRT(F5)	=EXP(E4-1.96*F4)
5	対照群	O1	24		V* of ln HR	0.071078	2.551056			=1/F6	=EXP(E4+1.96*F4)
6		HR	1.512798		V of HR	14.06897				=C4*C5/(C4+C5)	
7					O-E	5.824002				=E4*F6	

図7 ハザード比と介入群と対照群のイベント観察数からの計算

カラムD, E, F, Gの該当するセルにカラムH, I, J, Kの式が入力されている。

4. ハザード比と介入群と対照群を合わせた全体のイベント観察数が分かっている場合

ハザード比と介入群と対照群全体のイベント観察数が分かっている場合には、ログランク分散V=全体のイベント観察/4の近似式でVを求め、その逆数としてln HRの分散を求め、その平方根としてln HRの標準誤差を算出することができる(図8)。イベント観察数というのは、経過観察中に実際にアウトカムのイベントが生じた例数である。ただし、この方法も適用できるのは、2群の割り付けが1:1で行われた場合だけである。

5. 2群の例数が異なる場合でハザード比と介入群と対照群を合わせた全体のイベント観察数が分かっている場合

ハザード比と介入群と対照群全体のイベント観察数が分かっている場合、2群の例数が同じでない場合には、ログランク分散V=全体のイベント観察数×介入群総例数×対象群総例数/(介入群総例数×対象群総例数)²でVを求め、その逆数としてln HRの分散を求め、その平方根としてln HRの標準誤差を算出することができる(図9)。

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	Calculating Hazard Ratio and SE										
2	HR and total event number(1:1)										
3				HR	ln HR	SE(ln HR)	95%CI (HR)				
4	Total event number		58	1.512798	0.4139609	0.2628613	0.903709	=C6	=LN(D4)	=SQRT(F5)	=EXP(E4-1.96*F4)
5	HR		1.512798		V* of ln HR	0.068966	2.531171			=1/F6	=EXP(E4+1.96*F4)
6					V of HR	14.5				=C4/4	
7					O-E	6.002433				=E4*F6	

図8 ハザード比と介入群と対照群全体のイベント観察数からの計算
 カラムD, E, F, Gの該当するセルにカラムH, I, J, Kの式が入力されている。

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	Calculating Hazard Ratio and SE										
2	HR and total event number and N1, N2										
3				HR	ln HR	SE(ln HR)	95%CI (HR)				
4	Total event number		58	1.512798	0.4139609	0.2628613	0.903709	=C6	=LN(D4)	=SQRT(F5)	=EXP(E4-1.96*F4)
5	HR		1.512798		V* of ln HR	0.069096	2.532405			=1/F6	=EXP(E4+1.96*F4)
6	介入群	N2	120		V of HR	14.47259				=C4*C6*C7/(C6+C7)^2	
7	対照群	N1	110		O-E	5.991087				=E4*F6	

図9 2群の例数が異なる場合のハザード比と介入群と対照群を合わせた全体のイベント観察数からの計算
 カラムD, E, F, Gの該当するセルにカラムH, I, J, Kの式が入力されている。

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	Calculating Hazard Ratio and SE										
2	Event numbers and p-value (1:1)										
3				HR	ln HR	SE(ln HR)	95%CI (HR)				
4	介入群	O2	34	0.662134	-0.412287	0.266605	0.392651	=EXP(F7/F6)	=LN(D4)	=SQRT(F5)	=EXP(E4-1.96*F4)
5	対照群	O1	24		V* of ln HR	0.071078	1.116567			=1/F6	=EXP(E4+1.96*F4)
6		p-value	0.122		V of HR	14.06897				=C4*C5/(C4+C5)	
7					O-E	-5.80046				=SQRT(C4*C5/(C4+C5))*NORMSINV(C6/2)	
8	Event numbers and p-value (1:1)										
9				HR	ln HR	SE(ln HR)	95%CI (HR)				
10	介入群	O2	34	1.510268	0.4122874	0.266605	0.895602	=EXP(F13/F12)	=LN(D10)	=SQRT(F11)	=EXP(E10-1.96*F10)
11	対照群	O1	24		V* of ln HR	0.071078	2.546791			=1/F12	=EXP(E10+1.96*F10)
12		p-value	0.122		V of HR	14.06897				=C10*C11/(C10+C11)	
13					O-E	5.800457				=-SQRT(C10*C11/(C10+C11))*NORMSINV(C12/2)	

図10 介入群と対照群それぞれのイベント観察数とP値からの計算
 カラムD, E, F, Gの該当するセルにカラムH, I, J, Kの式が入力されている。

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	Calculating Hazard Ratio and SE											
2	Allocated numbers and total event number and p-value											
3				HR	ln HR	SE(ln HR)	95%CI (HR)					
4	介入群	N2	120	0.665979	-0.406498	0.262861	0.39784	=EXP(F7/F6)	=LN(D4)	=SQRT(F5)	=EXP(E4-1.96*F4)	
5	対照群	N1	110		V* of ln HR	0.069096	1.11484			=1/F6	=EXP(E4+1.96*F4)	
6	Total event number		58		V of HR	14.47259				=C6*C4*C5/(C4+C5)^2		
7		p-values	0.122		O-E	-5.88307				=NORMSINV(C7/2)*SQRT(C6*C4*C5)/(C4+C5)		
8												
9	Allocated numbers and total event number and p-value											
10				HR	ln HR	SE(ln HR)	95%CI (HR)					
11	介入群	N2	120	1.50155	0.4064976	0.262861	0.89699	=EXP(F14/F13)	=LN(D11)	=SQRT(F12)	=EXP(E11-1.96*F11)	
12	対照群	N1	110		V* of ln HR	0.069096	2.513575			=1/F13	=EXP(E11+1.96*F11)	
13	Total event number		58		V of HR	14.47259				=C13*C11*C12/(C11+C12)^2		
14		p-values	0.122		O-E	5.883073				=-NORMSINV(C14/2)*SQRT(C13*C11*C12)/(C11+C12)		

図11 2群の例数が異なる場合でハザード比と介入群と対照群を合わせた全体のイベント観察数とP値からの計算

6. 介入群と対照群それぞれのイベント観察数とP値が分かっている場合

ログランク検定、Mantel-Haenszel検定あるいはCox回帰のP値と介入群と対照群それぞれのイベント観察数が分かっている場合には、 $O-E = \{\sqrt{[O_1 \times O_2 / (O_1 + O_2)]} \times \text{両側P値} \div 2\}$ に対するz値を算出し、介入群と対照群のイベント観察数、すなわち O_1 、 O_2 からログランク分散 $V = (O_1 \times O_2) / (O_1 + O_2)$ の近似式でVを求め、その逆数として $\ln HR$ の分散を求め、その平方根として $\ln HR$ の標準誤差を算出することができる(図10)。この方法が適用できるのは、2群の割り付けが1:1で行われた場合だけである。

この方法を用いる場合は、P値は正確な値でなければならない。また、片側P値の場合には、2で割り算せずそのままの値に対するz値を用いる。Excelではnormsinv()関数を用いることでz値を計算することができる。

また、 $O-E$ の値の正負については、死亡のような悪いアウトカムが減少することをハザード比が1よりも小さい値で示そうとするのか、再発のような悪いアウトカムが増加することをハザード比が1より大きい値で示そうとするかによって、逆になる。図10に示す計算表では、その両方の例を示している。図10の上段の例のハザード比の逆数は $1/0.662134 = 1.510268$ で下段の例のハザード比と同じになる。したがって、 $\ln HR$ の値は正負が逆になる。また、 $O-E$ の値を正負逆になるようにしてある。

7. 2群の例数が異なる場合でハザード比と介入群と対照群を合わせた全体のイベント観察数とP値が分かっている場合

$O-E = \{\sqrt{[\text{全体のイベント観察数} \times N_1 \times N_2] / (N_1 + N_2)}\} \times \text{両側P値} \div 2$ に対するz値を算出し、介入群と対照群の総症例数、すなわち N_1 、 N_2 からログランク分散 $V = (\text{全体のイベント観察数} \times N_1 \times N_2) / (N_1 + N_2)^2$ の近似式でVを求め、その逆数として $\ln HR$ の分散を求め、その平方根として $\ln HR$ の標準誤差を算出することができる(図11)。

8. Kaplan-Meier生存曲線から読み取る場合

上記のいずれのデータも記述されておらず、Kaplan-Meier生存曲線のグラフがある場合、グラフから介入群と対照群のイベント観察数を読み取って、上記のいずれかの方法に当てはめることが可能である。Kaplan-Meier生存曲線はイベントが生じた時点で、階段状に下降する。それまでの期間の間に生じた打ち切り例はその期間中は生存していたとみなし、イベント生じた時点の分母すなわちリスク人数number at riskからは差し引かれる。たとえば、50人で6か月の時点までに2人打ち切りとなり、6か月の時点で3人死亡した場合、6か月までの生存率は打ち切りが生じた時点では、変えない。6か月の時点で死亡が3人発生した時点の生

存率を計算する際には、分母は $50-2=48$ 人とし、分子は $48-3=45$ 人とする³⁾。したがって、3人の死亡が生じた時点での生存率は $45 \div 48 = 0.9375$ となる。6か月から次の期間の分母すなわちリスク人数は45人で、その期間の生存率は途中で打ち切りが生じても次の死亡が生起するまでは0.9375のままである。この点に留意して観察期間中に何例の死亡が生じたかを読み取ることができればそれらを O_1 、 O_2 として用いることができる。

最後に

ハザード比をメタアナリシスで統合しようとする、研究ごとにデータの提示が異なることが障壁となる。しかし、今回紹介した方法のどれかで対処できるはずである。今回の例のデータからも明らかのように、どの方法でも算出されるハザード比とその標準誤差の値は非常に近似しており、どの方法を用いてもメタアナリシスの結果にはほとんど影響がないと考えられる。生存分析のメタアナリシスを試みていただきたい。

文献

- 1) Parmar MK, Torri V, Stewart L: Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med* 1998;17:2815-34. PMID: 9921604
- 2) Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR: Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials* 2007;8:16. PMID: 17555582
- 3) Machin D, Cheung YB, Parmar MKB: *Survival analysis: A practical approach*. (2nd ed.), 2006, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, UK.



ミスコンダクトへの視点

あいみつく*連載

論文発表の倫理 ②⑤

山崎 茂明

Shigeaki Yamazaki

愛知淑徳大学人間情報学部 教授

1. ミスコンダクトとは

科学研究の不正行為 (research misconduct : ミスコンダクト) は、FFP (fabrication : ねつ造、falsification : 改ざん、plagiarism : 盗用) であることは、良く知られている。また、国内外の不正調査結果からも、ミスコンダクトは科学界にとってまれな出来事ではなく、身近に存在するものとして認識されるようになった。例えば、2013年に発表された「第36回日本分子生物学会・年次企画アンケート集計結果」調査¹⁾では、「研究不正を目撃などしたことがありますか」という質問に対し、「実際に目撃、経験したことがある」10.1%、「所属する研究室内で噂があった」6.1%、「近隣の研究室からそのような噂を聞いた」32.3%と、間接的に見聞きした答えを含めて48.5%になっていた。不正行為を対象にした1993年のスワジーの古典的な調査では、FFPを超えて、オーサーシップの誤用、研究資金の不正使用、ハラスメントなども加えると、直接・間接的に知っている学生の比率は44%、教員の比率は50%に上っていた²⁾。当時は、驚きを持って受けとめられたが、今では当たり前のようになされている。ミスコンダクトの見方に大きな変化が起きたのである。

不正行為について講演を依頼されるとき、ポジティブな演題にし、不正行為という言葉でなく、ミスコンダクトを使うようにしている。話しをする側と聞く側が、ともに協力して研究環境の改良に努め、対策を考えていくためである。また、できるだけ事実を提示し、ミスコンダクトを科学的な研究対象として紹介するよう努めている。

2. ミスコンダクトといかに向きあうべきか

ミスコンダクトを「あってはならないもの」として、その存在を強く否定する主導者もいるが、最初に私たちが行うべき確認は「その存在を認める」ことである。そして、人は生きていれば病気にかかるように、研究者人生にあって、ミスコンダクトという感染症に罹患する可能性があることを認識すべきである。また、飲料水

の汚染された環境下では、下痢を繰り返す。薬剤の投与で下痢を治すことはできるが、水質を中心に環境の改善がなされなければ、根本的な対策にはならず、その症状を繰り返すだけである。公衆衛生的なアプローチから、環境改善につとめることで、ミスコンダクトを予防し、その対策が可能となる。

ミスコンダクトをなぜ放置できないのかという問いたいとしては、Gut誌のファーシング編集委員長が、「一般の人々を科学のミスコンダクトから守ることは、公衆衛生の一つの側面である。水質や食品の安全性をチェックする機関と同様に、知識や情報の質、そしてその安全性をチェックするシステムが、つねに機能するよう組織されていなければならない」と述べていた³⁾。社会システムとして、不正であろうと誠実な誤り (honest error) であろうと、誤りを含んだ情報や間違った知識を科学界に放置できない。

それだけに、撤回論文を中心とした管理システムを確立し、誤り情報をコントロールすることが欠かせない。発表された論文は、社会で共有する情報になる。撤回は誤った情報を使ってはいけないと社会に知らせるメッセージである。撤回された論文は記録から消去されるわけではなく、撤回という標識がついて残る。人間に誤りは必ずあり、ミスコンダクトは「ある」ことを前提として考えなければならない。また、撤回を著者個人の名誉の問題としてよりも、誤った情報流通を防ぐ社会的対応として理解されるべきである。

3. 危ない橋

1991年、学会誌の編集委員長から、著者が留学中に行った研究発表をめぐるトラブルについて問い合わせを受けた。所属学会誌に発表された論文について、米国の留学先の研究者から盗用を指摘され撤回するよう要求されているという内容であった。海外留学中の研究成果を、現地の共同研究者の寄与を無視し、単著論文として国内の学会誌に和文で発表した事例であった。著者は、学位申請論文とするために単著とし、日本の学会誌での掲載であり留学先の研究者からミスコンダ

クトの指摘が来るとは思いもよらぬ事態であった。海外の共同研究者は、日本語を読むことはできないが、MEDLINEデータベースを日ごろから検索し、英文タイトルや英文抄録からその論文に気づいたのであろう。自分たちの寄与を無視しており、明確なオーサーシップ違反であり、さらに盗用に該当する。

学会誌は、編集委員長名で理由を明記した撤回公告を出し、さらに著者本人による学会誌委員長あての撤回文を掲載した。具体的な対応は、「生物医学雑誌への統一投稿規程」を参考にしたが、当時は十分に普及していなかった。この事例は、海外の研究機関と日本の学会誌を巻き込み、さらに学会の公正な対応が問われたといえる。海外研究者が気づかなければ、著者は学位申請の主論文とし、博士号を取得できたはずである。事例に関連した対処と意見集約を終えたとき、編集委員長が不正行為事例に関連して、率直な言葉を伝えてくれた。「私たちは研究者として成功したが、危ない橋を渡ってきたともいえる」という述懐であった。日本の研究社会で許され見逃されてきた不適切な行いが、研究活動の国際化のなかで問われる時代になった。

ただし、多くの事例は公にされず、当事者は孤立し、告発や相談もできず、問題や苦しさを共有できないまま放置されていた。処方箋は存在せず、訴えに耳を傾ける人もいなかったのである。2002年に『科学者の不正行為』（丸善）を出版してから、時々読者からの相談が届くようになった。日本の研究組織には、ミスコンダクトの事例への対応が整備されていない。

4. 産学連携の進行とゴア議員の対応

バイ・ドール（Bayh-Dole）法は、提出した二人の議員名を示したもので、1980年に制定された。「米国で連邦政府の資金で研究開発された発明であっても、その成果に対して大学や研究者が特許権を取得することを認めたもの。研究開発成果を広く活用できるようにすることで、産学連携の推進や、中小企業による公的研究への参加促進を目的とする」法律である⁴⁾。1970年代後半に起きた米国の製造業の空洞化から脱却するために、大学と連携を強化し製造業を中心にハイテク産業への構造転換を促進させるものである。大学から産業界への技術移転（technology transfer）を円滑にし、産学連携を強めることが要請された。産業界は、市場のグローバル化のなかで、競争が激化し研究開発サイクルが短くなり、基礎研究へ資金を投入できなくなり、大学の基礎研究に関心を持つようになっていた⁵⁾。

米国において、バイ・ドール法は経済的な成功をもたらした法律として評価される一方で、影の部分も存在し、科学研究におけるミスコンダクトが増大する危険であった。

バイ・ドール法が成立した翌年1981年、議会は下院の科学技術委員会で、科学のミスコンダクトについての公聴会を開催していた。議会は研究不正への公式な

関心を表明し、バイ・ドール法が内在する影の部分への対策を検討した。会議の冒頭で、ゴア委員長の言葉が、以下のようにまとめられていた⁶⁾。「私たちは、近年の不正行為事件を科学史の脚注に吹き流されるエピソードと考えるのか、あるいは、生命科学において、新たな状況や行動を模索すべき機会とすべきかどうか」。そして、さらに巨大化した科学の全領域において、「対応を拡大して検討すべきか。不正は冰山の一角であり、科学界の公正さと米国国民の信頼を偽ることになる」と述べている。こうして、1980年代における議会での、議員と科学者の論戦がはじまった。議員の活動は、納税者であり、研究成果の受容者である国民の声を受けたものである。日本において、議員も国民もミスコンダクトへの関心は低調であり、スキャンダルとして受けとめたに過ぎない。

5. 研究倫理教育へ向けて

2014年度の冬、医学系大学から教員の能力開発をめざすFD（ファカルティ・デベロップメント）プログラムの一環として、研究不正についての講演を依頼された。講演を企画した教員と、講演前に話しをする時間があり、近年の悪しき傾向について、率直に語ってくれた。研究倫理や研究不正に関していえば、大学として講演会やシンポジウムを行い、さらに大学院の共通科目などで正式なプログラムとして立案できれば、大学評価機関から、高い評価を得られる。少なくとも、大学として、研究倫理に取り組んでいるという印象を与えることができる。講演会の参加者が少数であっても、実行したという実績が求められているのである。現在、研究活動に関していえば、様々なフリが求められ、演じなければならない。例えば、研究業績は右肩上がりを示す必要があり、助成金や外部資金も増加傾向を示すよう調整するかもしれない。もちろん、多くの大学、学協会、学会などからの企画は、この論文不正問題を真摯に受けとめた結果であるが、なかば形式的に企画される例もある。

6. 事例からの出発

不正申し立てから2年半、分子生物学領域のトップ研究室をめぐる不正調査報告（第一次）⁷⁾が、2014年8月に公表された。この東京大学加藤研究室の事例は、教授の強い指導力のもとで、ラボ全体が関係した組織的な事例であることが特徴である。若い教室員を競わせながら、仮説にあったデータを作るよう指導している。あたかも「捏造・改ざん工場」と呼べる組織が形成されてきたのである。不正調査に時間を要している理由は、関係教員が事実を述べず、共謀し不適切な対応をし、立証妨害行為であると断じている。STAP細胞事件と並び、日本の科学研究の信頼性が問われる事例である。ただし、報告書は、なぜミスコンダクトが起き

たのか、なぜ長期にわたり気づかれなかったのか、さらに研究者をとりまく研究環境の悪化については言及していない。事件の度に、研究倫理教育の推進が提言され、報告書ではe-learningプログラムの運用が表明されているが、ミスコンダクト教材として加藤研究室の事例から学ぶことは多く、そのためにも十分な検証が必要になる。

文献・資料

- 1) 日本分子生物学会. 第36回日本分子生物学会・年次企画アンケート集計結果. 2013.
- 2) Swazey JP. Ethical problems in academic research. *American Scientist* 1993; 81:542-553.
- 3) Farthing M. An editor's response to fraudsters. *BMJ* 1998; 316:1729-1731.
- 4) バイドール法とは
<http://www.patentresult.co.jp/words/2010/04/post-28.html> [accessed 2014-7-4]
- 5) Krinsky S. *Science in the private interest*. Rowman & Littlefield Pub, 2003, p.28-33.
- 6) Lock S, Wells F. *Fraud and Misconduct in Medical Research*. 2nd ed. London: BMJ Pub, 1996, p.4.
- 7) 記者会見「東京大学分子細胞生物学研究所・旧加藤研究室における論文不正に関する調査報告（第一次）」の実施について. 2014年8月1日

この人 この研究

野村 真先生



Profile

のむら ただし先生
京都府立医科大学 大学院神経発生生物学 准教授

2000年3月 名古屋大学大学院理学研究科 博士後期課程修了 博士(理学)取得
2000年4月 東北大学大学院医学系研究科 器官構築学分野 助手
2004年4月 東北大学大学院医学系研究科 創生応用医学研究センター 形態形成解析分野 助手
2007年4月 同分野 助教
2007年9月 スウェーデン カロリンスカ研究所 細胞分子生物学部門 博士研究員
2010年9月 スウェーデン カロリンスカ研究所 細胞分子生物学部門 上級研究員
2011年4月 京都府立医科大学 神経発生生物学分野 准教授
2012年10月 科学技術振興機構 「細胞機能の構成的理解と制御」さきがけ研究者(兼任)

趣味: 自然史博物館巡り、動物の骨格や解剖図のスケッチ、模型製作

はじめに

研究生活には英語が必要だ。研究者は英語で論文を書かないといけないし、英語での研究発表も日常茶飯事である。最近日本の学会も国際化され、若い人の英語プレゼンテーション能力も随分と向上したように思う。では、英会話はどうだろう。様々な国の人と談笑したり、議論したりするというのが、日本人にはどれくらいできるのだろうか。本稿では、私の研究者人生で大きな転機となった英語コミュニケーションにまつわる体験を紹介したい。

自分は英語ができない

35歳のとき、それまで勤めていた東北大学医学部を退職してスウェーデンに留学した。仙台市のアパートを引き払い、家財道具のほとんどは岩手県の実家に預けて、妻と4歳になったばかりの娘と一緒に成田からコペンハーゲン経由便に乗った。ストックホルムに着いたときには長時間のフライトで家族全員ぐったり疲れ果てていた。

ポスドク先として決めたのはスウェーデン・カロリンスカ研究所のJonas Frisén教授の研究室だった。彼はまだ40代ながら組織幹細胞の世界的権威であり、特に私の留学直前にCell誌に発表された¹⁴Cを用いたヒト組織年齢測定法の開発は世界に衝撃を与えていた。研究室はヨーロッパ、アメリカを含め10カ国以上の学生、ポスドクで構成されていたが、私が初めての日本人ラボメンバーだった。研究室どころか、当時は研究所の細胞分子生物学部門全体で日本人は私1人で、日本語を喋るのは家族とだけという生活が始まった。

留学して、こんなにも自分は英語が喋れなかったのか、ということを感じた。スウェーデンの公用語はスウェーデン語だが、研究所での日常会話は英語であり、スウェーデンを含めすべてのヨーロッパ人は英語が堪能だった。私も日本で英語を学び、それなりに会話ができるつもりでいたのだが、そんなものはほとんど役に立たなかった。特に、ポスドクや学生同士の日常的雑談に全く加わることができなかった。彼らが今何を喋っていて、どのようなタイミングで会話に入れば良いのか皆目検討がつかない。さらにこれを思い知らされたのが、毎年Jonasのラボで開催される恒例のラボ・リトリートという行事だった。

ラボ・リトリート

ラボに参加してすぐ、Jonasから「うちのラボではラボ・リトリートというものを行っているので、タダシも是非参加して欲しい」と誘われた。毎年夏の終わりに、ラボメンバー全員が地中海沿岸のリゾート地に1週間くらい滞在して、サイエンスの議論をするらしく、その年はイタリアのサルデーニャ島という場所に行くということだった。地理に疎い私はそれまでサルデーニャ島がどこにあるのかも全く知らなかった。

サルデーニャ島は、イタリア半島の西部に位置する地中海で2番目に大きな島である。地中海性気候に恵まれ、ローマ時代からの遺跡も数多くある世界有数の観光名所であるが、ラボ・リトリートで滞在した場所は島の東部の牧羊地帯で、一面荒涼とした草原が広がっていた。リトリートでは主に午前中が研究発表の時間に費やされた。といっても自分の研究プログレスではなく、サイエンスに関して自分が面白いと思う内容だったら何でも良いということだった。午後は自由時間、夕食後はエゾテリック (esoteric : 秘密の) な内容で再び数時間のディスカッションを行った。これは、人生において自分が興味を持っていることに関して皆で話し合うというもので、「人生におけるリスクをどう思うか」「イスラムのブルカ (女性の覆面衣装) についてどう思うか」といったハードな内容から、英語早当てクイズ、ワイン・テイastingなど皆それぞれ趣向をこらしたプレゼンテーションを用意していた。

サイエンスの発表はまだ良かったが、自由時間の過ごし方とエゾテリックディスカッションには心底困ってしまった。そもそも雑談ができないのだから何を話していいのかわからないし、何も話せない。しかも行ってみて気づいたのだが、ヨーロッパ人は実に話好きだった。集まると四六時中何か喋っているのだ。すなわちこれは単に言語の問題だけではなく、言語にどれだけ依存して生きるかという問題だ。リトリートが終わって、最後に皆でレンタカーを借りて島を観光したのだが、今まで経験したことのない疎外感を感じ、中世の城壁も見事な教会の礼拝堂も、全く頭に入らないほど疲労してスウェーデンへの帰路についた。

いつになったら喋れるようになるのか？

そんなリトリートが毎年1回必ず行われ、スペインのコスタ・デル・ソル (太陽海岸) やフランスのニースなど、地中海のリゾート地を巡る旅が続いた。プライベートで行ったらどんなに楽しいだろうと思われる場所に行く度に自分の英語力の無さに打ちのめされ、リトリートが終わるとストレスで持病の潰瘍性大腸炎が悪化した。リトリートだけではなく、普段の会話でも様々な内容で議論することが多く、新しい話題で会話をするとその度に自分の言いたいことが言えずに苦勞

した。100人くらい集まるパーティーに出向くと日本人は自分1人だけだったこともあった。隣に座った初対面の人と2時間くらい喋らないといけないこともあった。パーティーなんてもう二度と行きたく無いと思ったが、ヨーロッパはパーティー文化なので出席せざるを得なかった。皆でテーブルを囲んで議論して、最後に「タダシはとても大人しかった」と言われると落ち込んで泣きそうになった。そんな経験が続くうちに、あることに気づいた。それは、同じメンバーで生活をしていれば、必ず同じ話題が会話に登場するということだ。人間、生活様式が同じであれば、その中での会話の内容、イディオムも似通ったものとなる。だから、過去に喋った話題はどこかで必ず再び話題になるのだ。そこで私は一度うまく喋れなかった話題について、一体あの時英語でどんなふうにはしゃいだのか、あの時出てこなかったあの語句は英語で何と言うのか、深く考えたり調べたりするようになった。最初、外国語学習は階段を上る様に上達していくのだと思っていたが、実際のところそれは階段では無く、敷き詰められた石畳のようなものだった。それぞれの踏み石ごとに違う話題とイディオムが提供されているので、踏んだことのある石の数をできるだけ多くすること、要するにどれだけ多くの人とどれだけ違う話題で会話をしたかによって会話力は左右される。そのためには、できるだけ様々な人と、多様な内容で会話をするという経験が必要不可欠なのだ。

面白い人間でいること

様々な人と様々な話題で喋り続けるにはどうしたら良いだろう。言語的にハンディがある場合、話の内容を面白くしてオチをつけるか、面白い行動をとって皆の注目を浴びるのは良い方策だ。最初のリトリートで、各自の特技を皆の前で披露することになった。窮地に陥った私は大学時代に覚えたソーラン節を歌いながら皆の前で踊った。これには皆かなり驚いたようだった。2回目のリトリートの時、夕食の会話の中で自分のエピソードを3つ紹介して、その中に1つ嘘のエピソードを交えて皆に当てさせようということになった。この題目にも本当に困ったが、とっさに「僕は妊娠検査薬で妊娠チェックをしたことがある」というエピソードを思いついた。スウェーデンで妻が妊娠したときに僕が行った実話なのだが、これは皆にかなり衝 (笑) 撃的だったようで、Jonasも「いやー、ネガティブコントロールは必要でしょう」と言いながら爆笑していた。

できるだけ多くの人に自分のことを覚えてもらおうと思ったので、研究所の部門横断セミナーでは、どんなに研究分野が違っていても必ず毎回質問するようにした。さすがに毎回発言すると皆覚えてくれたようで、知らない学生やポスドクから声をかけられるようになった。異国で日々生活していると困ったことも次々に起こったが、その度に「この体験をどのように英語で

面白おかしく話そうか」と思いながら過ごした。息子が嘔吐下痢でカロリンスカ病院に入院したり、引っ越したアパートが改装中で風呂とトイレが使えなかったりしたときも、ちょっとしたエピソードを家族で共有したり友人に話したりすることで自分達の境遇を笑いに変えてみた。研究所の知り合いだけでなく、妻の妊娠と出産を通して知り合った助産婦や看護婦、整体師、そして娘や息子の通っていた保育所や小学校の先生、クラスメートの家族と様々な話をした。ヨーロッパだけでなく、中国、ネパール、インド、パキスタン、イラン、トルコ、エジプトといった様々な国の人達と家族ぐるみの付き合いがあり、それは英語という石畳を一つ一つ踏む貴重な経験だった。

研究は英語で廻っている

結局のところ、日々のお喋りの延長に研究の議論が存在するので、Jonas もラボメンバーもとにかく一日中何かを喋っていた。研究のテーマも、研究計画も、もちろんデータの解釈も、すべてが深く吟味されなければいけない対象であり、PIの仕事の大半はラボメンバーとの議論に費やされているようだった。このような議論を通して、現在の進行中のテーマがどのようなインパクトを持つのか、これからエポックメイキングな研究を展開するにはどのようなテーマを選ぶべきかが常にラボの中で議論されていた。自分の書いた論文の原稿の序章（イントロダクション）が Jonas の手によって格調高い文章に変化した瞬間が忘れられない。研究を遂行する上で一番重要なことは、「我々の研究によってもたらされた知見は、サイエンスにおいてどのような普遍的意味を持つのか？」という、普段のベンチワークでの思考より一段階高次の議論であった。これは時として、考えるよりも手を動かすことが重視される日本では経験したことのない思考トレーニングであった。

スウェーデン人を始めヨーロッパ人のほとんどは母国語以外に英語を使用しており、意志伝達手段として英語の使用方法も彼らから深く学ぶことができた。文化的背景が国によって全く異なるので、いわゆる「あうんの呼吸」とか「以心伝心」などという感覚は全く無い。状況説明はすべて相手に判りやすく、また決して感情的にならず理論的に行われる必要がある。その点、Jonas の語り口は常に穏やかで、論理的でかつ非常に明解で、私はいつも彼のように英語を喋りたいと思っていた。彼だけでなく、ラボメンバーだった Maggie や Christian、その他多くの友達が私の英語の師匠である。彼らと日々話すことで、様々なイディオムとその使い方を実体験によって学ぶことができた。良いデータが出たのでプリントして Jonas に見せたとき、彼が紙を指で弾いて「Fabulous! (素晴らしい!)」と叫んだ。ああ、この単語、こういう時に使うのか、とその時心から思った。

おわりに：ユーモアを持って生きよう

日本での再就職先が内定した2010年、最後のリトリートはポルトガルの港町で過ごした。このリトリートでは、帰国してからの研究者生活を捧げることを決意していたテーマ「神経幹細胞の動態と大脳皮質の進化」について研究発表した。恒例のエゾテリックなテーマは、スウェーデンやポーランド出身のポストドク仲間と共同して「エスニックジョーク」にまつわるクイズを計画した。どちらの発表も皆の興味を惹くことができ、この年のリトリートは本当に楽しかった。地中海の青い海と白壁の家々は美しく、そこで友人達と喋った日々が今でも忘れられない。

多様な文化を持つ人と一緒に仕事をするにはユーモアが必要だ。ユニークな人だと周知されれば皆が声をかけてくれるし、それで会話力も向上して、お互いの信頼関係も深まる。結局のところ研究は人が行うもの



子供はすぐに外国語を覚えるから良い、とよく言われる。
しかし子供は、文字通り生きる為に必死に言語を学習する。
娘は辛抱強く英語を学び続け、3年後にはクラスメートと完璧に英語でコミュニケーションをとっていた。

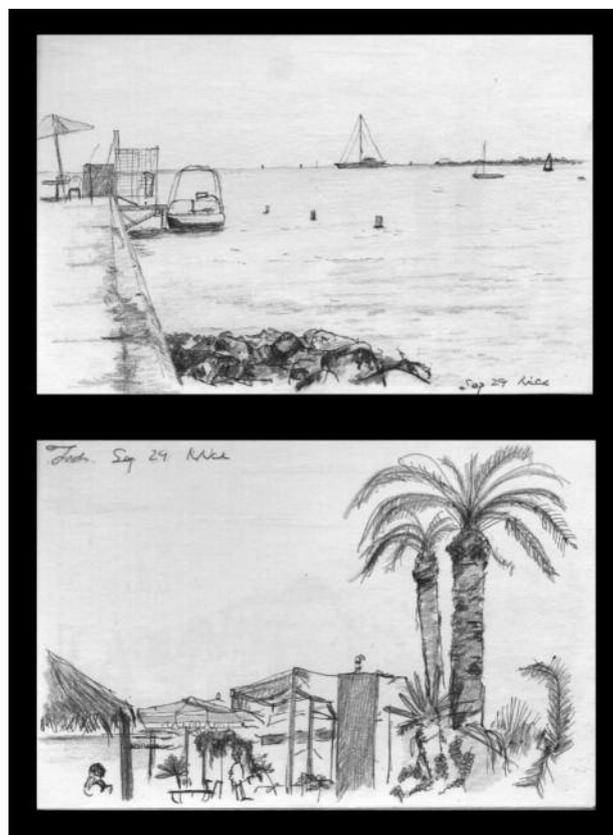
だから、その人物がユニークでなければ面白い発想は生まれまいだろう。ヨーロッパ人と比較して、日本人は明らかに勤勉で真面目だ。それはとても良いことだが、真面目なだけの人間ではつまらないと思っている。

振り返れば3年半ちょっとの留學生活だった。私よりずっと長く海外に滞在している人や海外でラボを持っている人、永住を決めた人達の話の聞くと心から敬服

する。今、さきがけ研究という研究予算の支援で知り合った方々も本当に素晴らしく、その聡明さとユニークさに心うたれている。皆不安定なポジションで必死に研究を続けている状況を見る度、自分よりも若い人達に恥ずかしくないように、常に高い意識とアクティビティーを維持しつつ、誰も思いつかないユニークな研究テーマを探求していこうと心に決めている。



ポルトガルでのラボ・リトリートで撮った集合写真。前列左から二人目が筆者、筆者の右隣がボスのJonas。



2009年、ニースの海岸にて
留學中はカメラを持つ代わりに小さなスケッチブックをいつも持ち歩いた。

資材作成サービスのご紹介

(一財) 国際医学情報センター 医薬情報部

清水 暢子、大平 一廣



はじめに

IMICでは約10年前より医薬品インタビューフォームやくすりのしおりの作成・改訂業務を承ってきましたが、本業務はさらに拡大し、現在では資材作成サービスとしてIMIC事業の一つの大きな柱を形成しつつあります。具体的には、医薬品インタビューフォーム、新医薬品の「使用上の注意」の解説、製品情報概要、患者向け指導箋、くすりのしおり、患者向医薬品ガイドなどの適正使用情報関連資材のほか、文献リーフレット、学会報告サマリーなどのプロモーション資材、MR教育用資材など、業務の対象が広がっています。これら資材の新規作成・改訂は年々ご依頼が増加しており、平成25年度には20社以上の企業様から同時に多数のご依頼をいただくまでに拡大いたしました。

IMICの本サービスが信頼され、受け入れられてきた理由としましては、大きく分けて二点あると考えています。一点はIMICが元々備えている財団内の各領域のスペシャリストたちとタッグを組み、特に内容に関して質の高いプロダクトを提供できている点、もう一点は幅広く資材作成を行っていることにより、製薬会社ご担当者様のパートナーとして管理を一部代行し、ご担当者様のご負担を軽減できる点です。今回はその二点に重点を置き、本サービスについてご紹介させていただきます。

プロフェッショナル集団による 高品質なプロダクトの提供

IMICの資材作成業務担当者は製薬会社での勤務経験があったり、医学・薬学のバックグラウンドを持つメディカルライターを軸に、業務ディレクター、校正者・校閲者、DTPオペレーターを含む様々な分野のプロフェッショナルにより構成されています。また、たとえば医師向けリーフレットの作成では自部署だけでなく、最適な文献を選択するために専門のデータベースサーチャーと連携したり、資材に使用する図表の転載では著作権許諾部門に協力を仰いだりと、他部署と連携して取り組む場合も多くあります。IMICでは、自財団が擁する各領域のスペシャリストと連携してサービスを提供できます。このことが当財団の一番の強みと言えるのではないかと考えます。

また、業務は独自の標準作業手順書(SOP)、品質保証体制に基づいて行い、当然のことながらプロモーションコード、記載要領等に則って作成しています。適正使用情報に関連する資材はデザインや見せ方だけでなく、ルールを逸脱することなく必要な情報を記載することが求められます。お客様の意向を汲みつつ、時には規則に照らしてアドバイスを加えながら、医師、薬剤師、患者様に有用な情報を提供できる資材の作成を目指しています。さらに、QCには定評がありIMIC



以外で作成された資料の校正作業のご依頼も多くいただいております。

もともと文献の検索・収集、翻訳、抄録作成に関して質が高いと定評のあったIMICですが、そのリソースを活用すべく開始した業務であるだけに、一番の基本となる原稿作成の質には特に自信があり、高い評価をいただいているのではと考えます。

ご担当者様の管理負担の軽減

添付文書の改訂に連動して、改訂が必要となる適正使用情報関連の様々な資料があります。これらのバージョンや旧版からの持越し事項を間違えずに漏れなく管理するのは意外に面倒なものかと思えます。IMICでは改訂・管理までを承る場合、ご担当者様に代わってバージョンや残案件をシステムティックに管理しております。使用上の注意等の改訂時には添付文書や社内資料など、必要な資料をお送りいただくだけで、管理している関連資料の改訂要否を判断し、持越し事項も反映させながらまとめて改訂します。

また、これらの関連する資料を異なる会社に別々に依頼しますと、複数社に同様の指示を出したり、同じ資料を何度も送付しなければならないなど依頼の準備自体が煩雑になります。IMICは上述のとおり様々な資料に対応していますので、まとめてご依頼いただけますし、記載用語の統一が図れるというメリットもあると考えています。

さらに、最近ではIMICで持っていない機能を補完するため、デザイン会社、印刷会社など、社外の提携企業のネットワークも充実しつつあり、ご要望に応じて印刷の手配やご要望のデザイン会社の仲介、やり取りなども代行することができます。

このように、ご担当者様の作業負担を極力軽減した形でご依頼いただけることも、本サービスのご利用が増加している一因かもしれません。

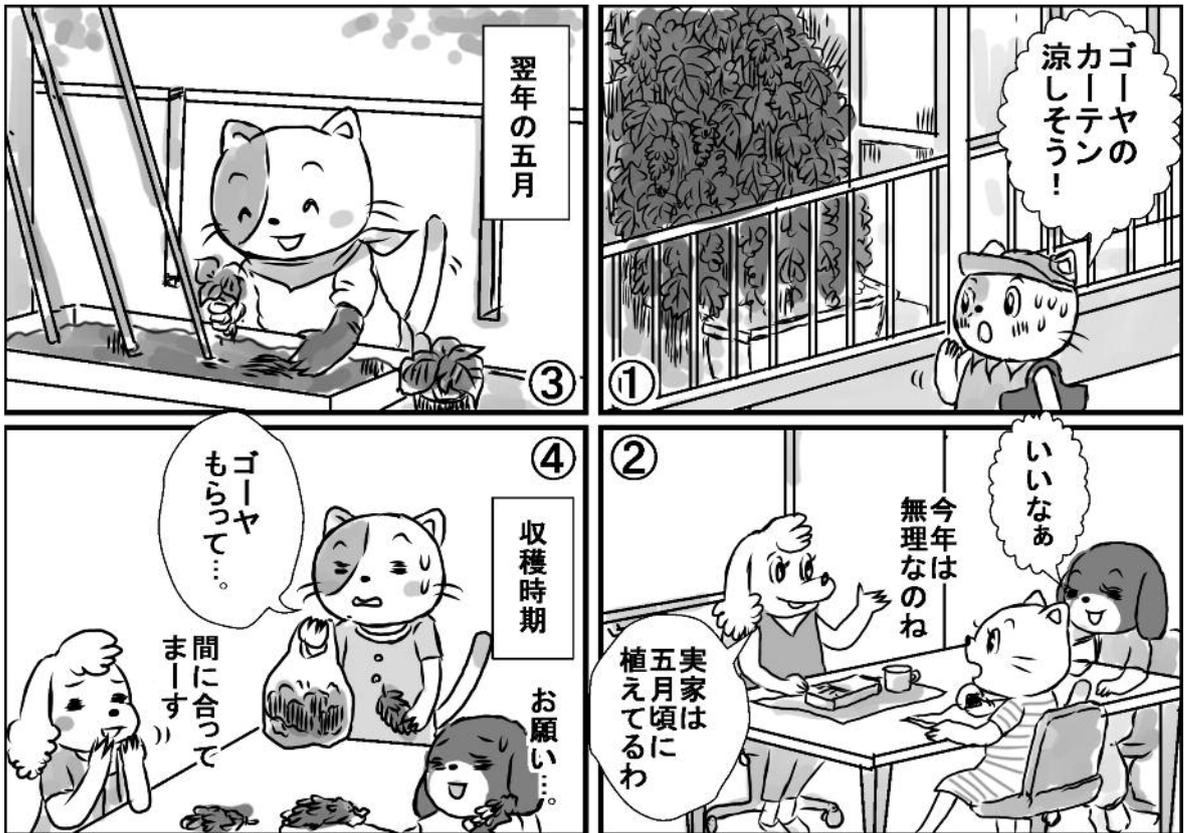
今後に向けて

これらの資料は医薬品の適正使用の推進や適切なプロモーションのために欠かせないものであり、今後も多数のご依頼が見込まれています。そのような中で安定して質の高いプロダクトをご提供するためには、機械ではできない人の知識、スキルによるところをいかに強化していくかにかかっていると考えています。今年度の事業計画書には財団全体をあげて教育体制を整備していくことが盛り込まれており、内部・外部の研修やOJTなどを活用しながら担当者のスキルアップや人材育成に努めています。

外見の装いだけでなく、正直で実のある資料をお届けできるようこれからも努めてまいります。機会がございましたら本サービスを是非ご利用いただけますようお願い申し上げます。



作・絵
A. K.



編集後記

■今年もアラームだらけの不快な夏がやってきました。台風、地震、津波以外でも、ほぼ毎日、熱中症、大雨洪水、雷や竜巻、気象環境に関する警報や注意報が発せられています。アラーム過多社会は、アラームへの依存性を高めると同時に、必然的に、アラーム不感症者を増やしています。朝、TVの天気予報を見て、「こんな人間が暮らせる環境じゃないよな」と独りごちしながらも、毎日がのどかに過ぎて行っています。もうアラームに慣れてしまって、肝心のリスクを感知する身体感覚が起動しないのです。これでは、いざ!という時に、初動の遅れが致命傷となりかねません。本当はこういう状況が危機的なのかも知れません。アラームの発信サイドには、マンネリ化を防ぐ工夫を求めたいと思いますが、やはり私たち受信する側にも、自己防衛上、常に身体感覚をセンシティブに維持する構えが必要なのです。どうやら私たちはデンジャラスな環境のもとで生きているようですから。

(編集長)

■夏といえば花火。夜空に咲く大輪の花。なんともきれいですね。近くで観るナイアガラの滝も素敵ですが、電車の車窓からや、海岸沿いに遠くに観える、偶然出会う花火大会も好きです。本号を手にする頃には近郊の花火大会はほぼ終わっていますが、今度は手持ち花火で夕方の涼しい風を楽しんではいかがでしょうか。(うさぎとかめ)

■はじめまして。本号からあいみつく編集委員を務めさせていただくことになりました。今後とも宜しくお願いいたします。先日15年ぶりにTDLに行きました。社会人になってからなかなか行く機会がなかったのですが、6月いっぱいキャプテンEOの公開が終了するというので、マイケルの雄姿を観に行ってきました。まわりの人はマイケルファンばかりで一緒に歌ったり踊ったりしていましたが、自分はずいといけず、全く楽しめませんでした・・・。(274)

(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