

あいまっく

36(2) 2015

CONTENTS

Editorial

西アフリカにおけるエボラウイルス病の
流行が社会に与えた影響を考える

西條 政幸 25 (1)

年間テーマ トランスレーショナルリサーチ <2>

我が国のトランスレーショナルリサーチの成果と
支援組織の現状

景山 茂 26 (2)

医学統計学シリーズ 第33回

ネットワークメタアナリシス

森實 敏夫 31 (7)

連載 論文発表の倫理 ⑳

ミスコンダクト文献を可視化する

山崎 茂明 40 (16)

「この人・この研究」

第26回 栗田 喜久先生

45 (21)

特集 がん登録<1>

幕が上がる～世界レベルのがん登録を目指して

松田 智大 48 (24)



表紙写真

この御苑の花菖蒲は、円形に密集して植えられ美しさも格別。
そのせいで花の時期には、わたしのようなカメラマンで大騒ぎ。

あいみっく Vol.36-2

発行日 2015年5月31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、秋山亜由美、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



西アフリカにおけるエボラウイルス病の 流行が社会に与えた影響を考える

国立感染症研究所ウイルス第一部長
西條 政幸

エボラウイルス病（EVD、これまではエボラ出血熱と呼ばれてきた）と呼ばれるエボラウイルスによる感染症は、これまでアフリカ大陸サハラ砂漠以南の熱帯雨林地域のみで流行してきました。人がエボラウイルスに感染すると発熱、全身倦怠感、下痢・下血などの消化器症状、等が出現し、状態が悪化して、発症してから10日前後で死亡することがあります。その致死率は30–90%です。この病気が初めて発見されたのは、コンゴ民主共和国（旧ザイル）と南スーダン（旧スーダンの南部）における1976年のことです。それぞれの地域でそれぞれ約300人の患者が発生し、前者の流行では90%の患者が、後者のそれでは50%の患者が死亡しました。コンゴ民主共和国の流行時に、最初の患者が発生した村を流れるコンゴ川支流の名前がエボラ川であったことから、この名がつけられました。発見されてから約40年が経過します。

エボラウイルスは、本来コウモリがもつウイルスと考えられており、人は偶然このウイルスに感染するとEVDを発症することになります。一人の患者が発生すると、その地域のコミュニティの中で流行が広がってきました。2014年から2015年にかけて西アフリカでEVDの大きな流行が発生するまでは、最大でも約400人の患者発生が認められる規模の流行でした。ただし、私たちはこの規模の流行であっても、けっして小さな流行とは考えず、むしろ大きな流行ととられてきたことは事実です。

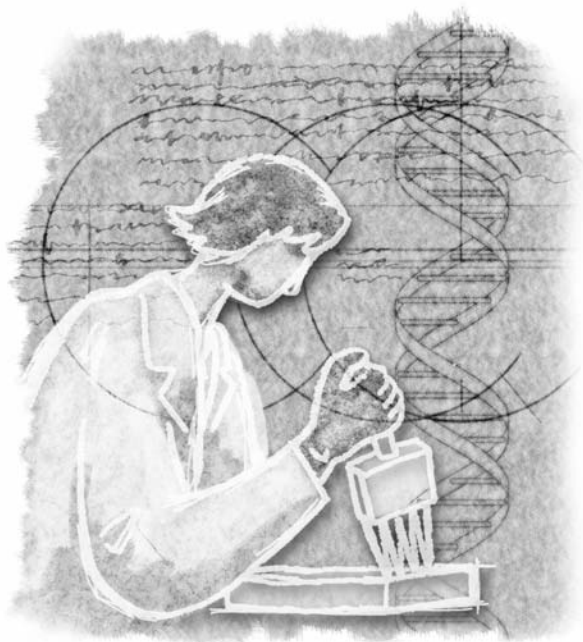
西アフリカにおけるEVDの流行の始まりは2013年12月に、リベリアとシエラレオネに接する国ギニアのGuékédou市でEVDを発症した2歳の子供と考えられています。そして約1年半が経過する2015年5月の時点で世界保健機構 [World Health Organization (WHO)、2015年5月13日] の発表によると、上記3ヶ国で疑い患者を含めて26,724人の患者が発生し、11,065人の患者が死亡しています。幸いここ数ヶ月新規発生患者数は減少傾向にあり、流行を終息させることのできる段階に入っていると考えられます。これほど大きな流行が発生するとは考えられていませんでした。

私たちはこの流行の規模、患者数や死者数の多さに注目しがちです。そして、お茶の間のニュース番組や新聞で情報を得ると、日本にEVD患者が入ってくるのではないかと心配してきたように思います。

西アフリカにおけるEVDの大規模流行がこれら3ヶ国に与えた影響はとて大きく、これまで普通に行われてきた社会的活動が一切行うことができなくなりました。経済活動も縮小せざるを得ない状況に陥りました。学校は閉鎖され多くの子供から大学生まで、それでなくても十分な教育を受けることのできる環境ではなかった中で、完全に教育を受ける機会が長期間にわたり奪われました。EVD流行が社会に与えた負の影響の中でも、EVDにより両親や親族を失い、孤児となった子供たちが多数発生したことは筆舌に尽くしがたいことです。診療所・病院等ではEVD患者とその他の病気の患者と区別をつけることができないことから、診療所・病院で働く医療従事者が減少し、医療機関でEVD以外の病気の治療を受ける機会もほぼ完全に失われました。

改めてEVD流行がこれら3ヶ国に与えた影響の大きさが強烈に伝わってきます。このダメージから回復するには、継続した復興のための活動がなされなければなりません。国際支援もEVD流行の終息後も必要となるでしょう。患者発生がなくなったからといっても流行が終息したと簡単には言えないのです。2015年3月27日の読売新聞夕刊に、シエラレオネから帰国中に発熱症状を呈し、エボラ疑い患者として隔離された日本人シスターである白幡和子さん（73歳）の言葉が紹介されています。白幡さんは、長年、シエラレオネで子供への教育支援を続けてこられました。白幡さんは「(亡くなられた患者の) 数値の裏に、多くの苦しみや悲しみがあることを知ってほしい」と述べています。白幡さんは、さらに「心配なのは、むしろエボラ後。日本人ももう大丈夫と思わず、関心を持ち続けて」と訴えています。私も同じように考えています。流行地で起こっている実情について学び、想像力をはたらかせて、西アフリカのEVD流行が社会に与えた影響について、人道的な観点にたって考えなければなりません。

今回のEVD流行に関連して、アフリカのナイジェリア、マリ、セネガルでもEVDが流行し、さらにアメリカ、英国でも西アフリカからそれぞれの国に入国した人がEVDを発症しました。EVDは流行地だけで語られる問題ではなく、国際的な規模の問題です。EVDに限らず感染症は一国で対応できるものではなく、国際的視野に立って対策を講じる必要があります。流行地で起こっている現実を理解することが大切で、そのための種々の情報を収集し、想像力をもって流行の真の意味を考えなければなりません。私たちにとって、国内対応をしっかりとできる基盤を整備することはもちろんのことですが、さらに国際的に貢献するための器量が求められています。



年間テーマ

トランスレーショナルリサーチ<2>

我が国の トランスレーショナルリサーチの 成果と支援組織の現状

景山 茂

Shigeru Kageyama

東京慈恵会医科大学 臨床研究支援センター

1. はじめに

トランスレーショナルリサーチ (translational research, TR) が医学研究における新たな分野として認識されてから既に十数年が経過した。しかし、我が国の本格的なTRの体制整備は、2007年4月に始まった文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」による。この詳細、経緯については既に本誌に述べられている¹⁾。

筆者は、第2期の「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」からプログラムオフィサーとして参画しているが、文科省TR事業の第1期により全国7拠点のTR実施のための基盤は既に整備されたとされている。

第1期では、北海道臨床開発機構 (北大、札幌医大、旭川医大)、東北大学、東京大学、京都大学、大阪大学、九州大学及び先端医療振興財団の7施設がTR拠点として選定された。

第2期では、先端医療振興財団は本プログラムのサポート機関に徹し、名古屋大学が新たに加わった。その後慶應大学と岡山大学が加わり、合計9拠点において本事業が行われている。

2. 第2期加速ネットワークプログラムの目標

第2期では、①シーズ育成機能強化、②拠点のネットワーク化、及び③拠点の自立化を強調している。

①シーズ育成機能強化

本事業では、シーズをA、B、Cの3種に分類している²⁾。

シーズAとは、2年以内に関連特許出願を目指す基礎

研究課題である。支援は各拠点へ5000万円を上限として交付され、拠点の裁量により各シーズへの配分が可能である。補助額は1課題最大500万円である。

シーズBとは、3年以内に非臨床POC取得及び治験届提出を目指す課題である。補助額は1課題当り最大5000万円で、課題選考委員会の審査により選定される。これまでの支援件数は、平成24年度5課題、25年度16課題、26年度34課題 (更に11課題を追加支援)、平成27年度33課題 (うち19課題は今回の新規採択、他は継続支援課題)。

シーズCとは、治験又は高度・先進医療を実施し、3年以内に臨床でPOC取得を目指す課題である。補助額は1課題当り最大8000万円で、課題選考委員会の審査により選定される。これまでの支援件数は、平成24年度6課題、25年度9課題、26年度24課題 (更に6課題を追加支援)、27年度は25課題を予定している (うち15課題は今回の新規採択、他は継続支援課題)。

2007年4月から始まった第1期「橋渡し研究支援推進プログラム」では1拠点当り2件の治験実施を求めていたが、これは概ね達せられ、2012年4月に始まった「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」では1拠点当り3件の治験実施を求めており、これも既に達成の見込みが立ち、更に高い目標を掲げて目指している。これまでの第1期及び第2期の実績として、医師主導治験32件、企業立案治験9件、企業ヘライセンスアウト32件、先端医療承認11件、製造販売承認8件、保健医療化7件が報告されている²⁾ (表)。

シーズ育成を絶え間なく行うためにはパイプラインの維持・管理を継続して行うことが必要である。そこで、各拠点は研究者から自発的に上がって来るシーズを待つのではなく、学内に積極的に働きかけて学内に

眠っているシーズを発掘する、いわゆる「シーズの棚卸し」が各拠点で行われている。

②拠点のネットワーク化^{3, 4)}

第2期は「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」と称しているように、各拠点をネットワーク化して迅速な医薬品・医療機器の開発を求めている。具体的には、①相互モニタリング、②疾患レジストリーの構築、③リソースの共有の3点が挙げられている。

相互モニタリングについては、拠点におけるモニタ

一の雇用と教育、共通標準業務手順書の作成に加えて、一部の多施設共同臨床試験について拠点同士で相互にモニタリングすることが開始されている。疾患レジストリーの構築は、主に稀少疾患の臨床試験の被験者リクルートを迅速に行うことを念頭に行われている。拠点間被験者リクルート促進体制は筋委縮性側索硬化症、卵巣癌、肺癌において複数拠点で患者登録が開始されたと報告されている。リソースの共有に関しては、GMP準拠細胞製剤製造工程管理システムの構築が始められている。

表 橋渡し研究事業の開発実績（平成19年8月～平成26年11月）

■ 治験届提出 (41)

人工手関節 ★	北海道
人工股関節 ★	北海道
SVN-2B ペプチドワクチン (P I, P II) ★	北海道
自家骨髄間葉系幹細胞 (脳梗塞) ★	北海道
自家骨髄間葉系幹細胞 (脊髄損傷) ★	北海道
N アセチルノイラミン酸 ★	東北
ボルテゾミブ ★	東北
体外衝撃波治療法 ★	東北
超音波血管新生療法 ★	東北
バイポーラ RFA システム ★	東北
HGF	東北
胎児心電図装置	東北
TM5509 ★	東北
TMS-001	東北
歯科用 PJD 装置	東北
トレハロース*	東京
頻脈症治療薬	東京
小児人工補助心臓 ★	東京
ヒト化抗 CD26 抗体 (海外) *	東京
遺伝子組換えヘルペスウイルス ★	東京
ポリノスタット ★	名古屋
ch14.18/CHO ★	名古屋
人工真皮 ★	京都
レプチン ★	京都
抗体 (癌領域) ★	京都
レザフィリン・PD レーザ ★	京都
輪部支持型ハードコンタクトレンズ CS-100 ★	京都
dHGF (声帯癬痕) ★	京都
WT1 ペプチドワクチン*	大阪
筋芽細胞シート (虚血性心筋症) *	大阪
筋芽細胞シート (拡張型心筋症) ★*	大阪
マラリアワクチン ★	大阪
BK-UM ★*	大阪
ラパマイシゲル ★	大阪
HVJ-E ★*	大阪
細胞分離装置 ★	財団
膝関節軟骨再生 ★	財団
PLGA ナノ粒子 ★	九州
ILM ブルー ★	九州
ピタバスタチン封入 PLGA ナノ粒子製剤 ★	九州
スルファサラジン ★	九州

■ 製造販売承認申請 (12)

金マーカ刺入キット*	北海道
内視鏡手術ナビゲーター	北海道
X線治療装置用動体追跡装置*	北海道
人工股関節	北海道
歯科切削加工用レジン材料	東北
頻脈症治療薬	東京
レプチン*	京都
レザフィリン	京都
PD レーザ	京都
食道癌 PDT 専用プローブ	京都
上肢カッピングガイド*	大阪
上肢カスタムメイドプレート	大阪

■ 製造販売承認取得 (8)

内視鏡手術ナビゲーター	北海道
金マーカ刺入キット*	北海道
X線治療装置用動体追跡装置*	北海道
動体追跡陽子線治療装置	北海道
頻脈症治療薬	東京
レプチン*	京都
上肢カッピングガイド*	大阪
上肢カスタムメイドプレート	大阪

■ 保険医療化 (7)

内視鏡手術ナビゲーター	北海道
金マーカ刺入キット*	北海道
X線治療装置用動体追跡装置*	北海道
頻脈症治療薬	東京
レプチン*	京都
上肢カッピングガイド*	大阪
上肢カスタムメイドプレート	大阪

実績の名称 : 第1期登録シーズ

実績の名称 : 第1期登録シーズかつ第2期登録シーズ

実績の名称 : 第2期登録シーズ

★印は医師主導治験

*印はライセンスアウト後の実績

■ ライセンスアウト (32)

GVHD 研究用試薬	北海道
金マーカ刺入キット	北海道
胃癌アッセイキット	北海道
X線治療装置用動体追跡装置	北海道
エキノコックス症迅速キット	北海道
Aconitate, i-methyl adenosine	東北
高弾性ステント	東北
心血管疾患バイオマーカー	東北
ヒト化抗 CD26 抗体	東京
トレハロース	東京
ナノミセル	東京
培養骨芽細胞様細胞	東京
胃癌・膵癌バイオマーカー	東京
抗 FGF2 アプタマー	東京
gPhe-HMRG	東京
レプチン	京都
生体活性チタンデバイス	京都
人工真皮	京都
WT1 ペプチドワクチン	大阪
BK-UM	大阪
HVJ-E	大阪
筋芽細胞シート (虚血性心筋症)	大阪
細胞培養基質 iMatrix-511	大阪
低侵襲子宮着床能測定装置	大阪
コラーゲンスポンジ「マイティー」	大阪
炎症性腸疾患の鑑別判断方法、及び炎症性腸疾患等慢性炎症の鑑別方法	大阪
上肢カッピングガイド	大阪
ラパマイシンゲル	大阪
生体吸収性 GBR 膜	財団
膝関節軟骨再生	財団
培養自家口腔粘膜上皮シート	財団
ILM ブルー	九州

③拠点の自立化

橋渡し研究プログラムでは、本事業終了後の自立化を強く求めている。本事業により整備された拠点では、この間に培った知識・ノウハウの蓄積を基に収益を得る必要がある。各拠点で自立化について示されている計画では、治験収入、知財権に基づく収入、細胞調整施設 (cell processing centre, CPC) の賃貸料、産学協同研究のコンサルティング料等が挙げられる。

財政面の自立化に際して欠かせないのは拠点収入の年度をまたぐ繰り越しを認めることである。治験収入や知財権収入は、毎月あるいは毎年、平準化されて得られる性質のものではないことから、剰余金の繰り越しを認めなければ財政的自立化は困難である。拠点となっている大学の本部が剰余金の繰り越しを認めないとの情報もあるが、文科省研究振興局ライフサイエンス課からは、国立大学法人法第31、32条、独立行政法人通則法第44条により、繰り越しは認められることが明確に示されている。各拠点の善処が期待される。

■ 先進医療承認 (11) (A、B / 旧第2、3項)

膵島移植	東北・京都
遠赤外線乾式均等温装置	東京
ゼラチンハイドロゲル	京都
レプチン	京都
γδ T細胞 (腎癌)	京都
ゾレドロン酸 (乳癌)	京都
エポエチンβ	大阪
脊髄損傷治療技術	大阪
自家培養口腔粘膜細胞シート	大阪
クロピドグレル硫酸塩、ピタバスタチンカルシウム及びトコフェロール酢酸エステル	九州
培養自家口腔粘膜上皮シート	財団

■ その他の商品化 (6)

エキノコックス症迅速キット*	北海道
SOF 線量計	北海道
ベクトル表示変換心電図計	東京
セルアミーゴ [®]	東京
細胞培養基質 iMatrix-511 *	大阪
コラーゲンスポンジ「マイティー」*	大阪

実績の名称 : 第1期登録シーズ

実績の名称 : 第1期登録シーズかつ第2期登録シーズ

実績の名称 : 第2期登録シーズ

*印はライセンスアウト後の実績

出典：文部科学省橋渡し研究加速ネットワークプログラム

3. アカデミア開発シーズの特徴

従来、製薬企業が開発してきた医薬品は低分子物質が多かった。近年、標的分子を明確にした分子標的薬が開発され、一部には抗体医薬品のような高分子物質も認められる。

現在、橋渡し研究拠点で開発されている医薬品は多岐に亘るが、細胞治療、遺伝子治療、更にはウィルス療法という全く新しい範疇の医薬品開発が行われている。様々な極めて興味深い有望なシーズが幾つも開発されている。詳細は橋渡し研究事業の成果報告会を参照していただきたい⁵⁾。

4. ARO (Academic Research Organization)

アカデミアのシーズを医薬品あるいは医療機器として患者に届けるためには、アカデミアにこれらの開発を支援する組織が必要である。

企業治験の分野では、1997年の新GCP施行以来、CRO（contract research organization、開発業務受託機関）とSMO（site management organization、治験施設支援機関）と呼ばれる業態が生まれた。CROは製薬企業の臨床開発業務を請け負い、当初はモニタリング業務が中心であったが、最近では治験実施計画書の作成、データマネージメント、データ解析、治験の総括報告書作成と、業務は多岐にわたっている。SMOは、治験実施医療機関を支援する役割を担っており、CRC（clinical research coordinator、臨床研究コーディネーター）の治験実施施設への派遣、治験事務局および治験審査委員会事務局業務を受託している。CRO、SMOいずれも当初は治験を対象としていたが、現在は治験以外の臨床研究も支援対象として事業を行っている。

さて、AROはアカデミアにおいてCRO及びSMO機能を有することが求められるが、AROの場合は更にスポンサー機能まで求められている。臨床試験の分野でスポンサーとは、単なる資金提供者を意味するのではなく、臨床試験の実施・運営・管理の主体を指している。従って、企業治験においてはスポンサーは当該企業であり、医師主導の治験や臨床研究を行う場合にはアカデミアがスポンサーということが一般的である。

そこで、橋渡し研究拠点はAROとして、被験薬の製造を求められるので、細胞調整施設（CPC）、ベクター産生施設等の多くの場合GMPに対応した施設の整備が必要となる。又、データマネージメント、データ解析、報告書作成等の業務もあり、従来のようにCRCと研究を審査する委員会の事務局業務の要員に止まらず、データマネージャー、システムエンジニア、生物統計家、メディカルライター、薬事や知財専門家等の多職種の要員の確保が求められる。

現在、橋渡し研究事業の9拠点ではこれらの人材は相

当程度に揃えられている。今後の橋渡し研究の振興には、investigatorである医師のみならず、これらのスタッフのスキルアップと充実が重要である。また、2013年、橋渡し研究拠点を中心に（一社）ARO協議会が組織され、各大学のARO機能の一層の充実が期待されている⁶⁾。

5. 薬事戦略相談

アカデミアの優れた基礎研究を臨床の場に提供するためには、一般のアカデミアの研究手法のみでは不十分で、医薬品医療機器等法（旧薬事法）等の規制を満足する形で臨床試験を行わなければならない。拠点にはARO機能を求められるため、臨床試験の専門家のみならず、薬事や知財の専門家も雇用されているが、規制当局との相談は欠かせない。そこで、（独）医薬品医療機器総合機構（Pharmaceutical and Medical Devices Agency, PMDA）は、アカデミアやベンチャー企業を対象に、医薬品等の候補選定の最終段階から主に臨床開発初期に至るまでの相談への指導・助言を行う「薬事戦略相談」を実施している。

新規性の高い医薬品や医療機器では開発早期から積極的に利用することが薦められる⁷⁾。

6. おわりに

我が国の医学研究の特徴として、「基礎研究は強いが臨床研究は弱い」ことが繰り返し指摘されて久しい。臨床研究と一口に言っても、介入研究から観察研究までその内容は様々である。これらの中で、医薬品あるいは医療機器の臨床開発の入り口の研究であるTRへの関心は必ずしも高かった訳ではなく、体制整備も行わ



景山 茂
Shigeru Kageyama

Profile

略歴

- 昭和 48 年 3 月 東京慈恵会医科大学卒業
- 昭和 61 年 11 月 ロンドン大学 Royal Postgraduate Medical School, Hammersmith Hospital, 臨床薬理および内科に留学
- 平成 2 年 4 月 東京慈恵会医科大学第 3 内科学教室講師
- 平成 14 年 6 月 東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター薬物治療学研究室教授
- 平成 26 年 4 月 東京慈恵会医科大学 特命教授、臨床研究支援センター長

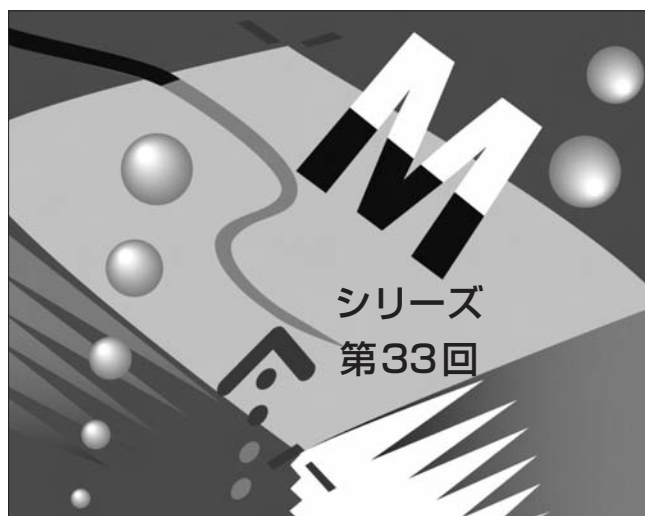
その他

- 日本臨床薬理学会理事長、日本薬剤疫学会理事長を歴任
- 米国臨床薬理学会機関紙“Clin Pharmacol & Ther” Editorial Board
- 文部科学省 橋渡し研究加速ネットワークプログラム プログラムオフィサー
- 厚生労働省 臨床研究・治験活性化に関する検討会 構成員
- AMED 革新的医療技術開発拠点プロジェクト プログラムオフィサー

れて来なかった。しかし、我が国のTRを取り巻く環境は過去8年間で大きく様変わりした。橋渡し研究事業のサポート機関である（公財）先端医療振興財団は欧米のTRの状況を調査した結果、我が国のTRは既に欧州を凌駕していると報告している^{5, 8)}。これには我が国の基礎研究が優位であることが幸いしたとも言える。一方、近年日本人の発見したがん治療の画期的新薬であるクリゾチニブ、モガムリズマブ、トラメニチブ、ニボルマブの4種については、モガムリズマブを除き開発権は欧米の製薬企業に委ねられているという現状がある。産官学の協同が一層充実されることを期待したい。

文献

- 1) 猿田亨男. 日本のトランスレーショナルリサーチ (TR) の始まりとTR支援事業の現状と展望. あいみっく 2015; 36: 2-7.
- 2) 橋渡し研究加速ネットワークプログラム
http://www.mext.go.jp/b_menu/boshu/detail/_icsFiles/afieldfile/2015/03/10/1355779_1_1.pdf
(2015年4月25日アクセス)
- 3) 青木正志. ネットワーク構築事業について進捗報告. 臨床評価 2014; Suppl XXXIII: 59-62.
- 4) 青木正志. ネットワーク構築事業進捗報告. 文部科学省・厚生労働省 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成26年度成果報告会抄録集. pp.14-17.
- 5) 文部科学省・厚生労働省 平成25年度成果報告会. 臨床評価 2014; Suppl XXXIII: 15-141.
- 6) ARO協議会. <http://www.aro.or.jp/> (2015年4月25日アクセス)
- 7) 薬事戦略相談. <https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/strategies/0003.html> (2015年4月25日アクセス)
- 8) 海外TRセンターワークショップ. 臨床評価 2014; 42: 65-105.



ネットワークメタアナリシス

森實 敏夫

Toshio Morizane

公益財団法人日本医療機能評価機構 客員研究主幹
東邦大学医学部 客員教授
大船中央病院 消化器・IBDセンター 非常勤医師

ネットワークメタアナリシスまたはMulti-treatment meta-analysisは3つ以上の介入・要因暴露の効果を直接的な比較 (Head-to-head comparison) だけでなく、間接的な比較も含めてペアでの比較や順位づけを可能にするメタアナリシスである。

たとえば、治療法がA, B, C3種類あり、AとBを直接比較したランダム化比較試験 randomized controlled trial, RCTとBとCを直接比較したRCTがあって、AとCの比較も行って、いずれの治療効果が最も高いといえるかを知りたいような場合に用いることができる。

ネットワークメタアナリシスの妥当性については様々な議論が行われているとともに、方法論についても改善が行われてきた。Rではmetafor, mvmetaなどでもネットワークメタアナリシスが可能であるが、netmeta¹が結果のグラフィカルな表示も含めて、評価が高く、コクラン共同計画のNetwork meta-analysis Groupでも紹介されている。また、ネットワークメタアナリシスのためのBUGSのコードも多くの論文で発表されており、Rのパッケージとしてはgemtc²がある。

今回は、OpenBUGSを用いたベイジアンネットワークメタアナリシスについて述べ、netmetaを用いた解析についても触れたい。

BUGSを用いたベイジアンネットワークメタアナリシス

英国NICE (National Institute for Health and Care Excellence) は診療ガイドラインを作成する公的機関であるが、Decision Support Unit³があり、システムティックレビューや臨床決断のためのさまざまな報告書を発表している。その中に、Dias Sら⁴のRCTのネットワークメタアナリシスに関する論文があり、BUGSのコードもodcファイル形式でZIPファイルとしてまとめてダウンロードできる形で、ウェブ上で公開している⁵。

Dias Sらの論文は一般化線形モデル Generalized Linear Model (GLM) としてメタアナリシスおよびネ

ットワークメタアナリシスを取り扱うことができることを述べている。Mixed effects model, Mixed model, Multilevel linear modelあるいはHierarchical modelと呼ばれる統計解析は分散分析とも関連して発展した回帰分析であり、近年重要性を増している。Dias Sらの論文はメタアナリシスを中心に述べたものであるが、メタアナリシスもGLMとして一貫して取り扱えることを示しているとともに、BUGSを用いたベイジアンアプローチによって解析できることを示している。

メタアナリシスのモデル

アウトカムが治癒、非治癒あるいは有効、無効のような二変数binary or dichotomous variableで表される場合、比較されるそれぞれの群のアウトカムは率の値として得られる。たとえば、治療1と治療2のアウトカム+の率のパラメータ(母集団の値)を p_1 、 p_2 とすると、オッズは $o_1=p_1/(1-p_1)$ 、 $o_2=p_2/(1-p_2)$ となる。オッズの自然対数すなわちロジットの差はオッズ比 OR_{12} の自然対数となる。これを d_{12} とする。ここでは治療1を対照と設定している。メタアナリシスで知りたい、すなわち推定inferするのはこの d_{12} の値である。これらの関係を式で表すと次のようになる。

$$d_{12}=\ln(OR_{12})=\logit(p_2)-\logit(p_1)=\ln(o_2)-\ln(o_1)=\ln[p_2/(1-p_2)]-\ln[p_1/(1-p_1)]$$

ここで、率あるいは確率 p とオッズ o 、オッズ比 OR とロジット \logit の関係をよく理解しておこう。

¹ <http://cran.r-project.org/web/packages/netmeta/index.html>

² <http://cran.r-project.org/web/packages/gemtc/index.html>

³ <http://www.nicesu.org.uk/>

⁴ Dias, S., Welton, N.J., Sutton, A.J. & Ades, A.E. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. 2011; last updated April 2012; available from <http://www.nicesu.org.uk>

⁵ <http://www.nicesu.org.uk/Evidence-Synthesis-TSD-series%282391675%29.htm>のページのTSD2 (著者のWindows8の環境では文字化けが起きOpenBUGSで動作させることができなかった)

個別の研究は平均値 d_{i2} 、分散 σ^2_{i2} の正規分布からランダムに得られたサンプルと考えることができる。すると、研究 i の治療 1 と 2 のロジットの差すなわちオッズ比の自然対数を $\delta_{i,12}$ で表した場合、研究間の分散を σ^2_{i2} で表すと次の関係を想定できる。

$$\delta_{i,12} \sim N(d_{i2}, \sigma^2_{i2})$$

すなわち、各研究の二つの治療のアウトカム生起率（アウトカム+の者の割合）の差、すなわち効果の差をロジット変換して表すと正規分布に従うと考えることができる。言い換えるとオッズ比の自然対数が正規分布に従うと考えることができる。

治療の種類が3種類以上の場合も考えて、治療番号を k 、その治療を受けた群の症例数を n で表すと、研究 i のアウトカム+の症例数 r_{ik} は二項分布に従う。

$$r_{ik} \sim \text{binom}(p_{ik}, n_{ik})$$

アウトカム+の率 p_{ik} のロジットは次の回帰式でモデル化することができる。項目 I は、 $k=1$ の場合を対照とする場合、すなわち治療 1 を対照に設定する場合、0 (TRUE) とし、1 以外の場合は 0 (FALSE) に設定するという意味である。

$$\text{logit}(p_{ik}) = \mu_i + \delta_{i,1k} I_{[k \neq 1]}$$

したがって、 μ_i は対照の治療のアウトカム+の症例の割合のロジットに相当し、それと比較される治療の場合は $\delta_{i,1k}$ を加算した値になる。治療 1 と治療 2 の場合であれば次のようになる。

$$\text{logit}(p_{i1}) = \mu_i$$

$$\text{logit}(p_{i2}) = \mu_i + \delta_{i,12}$$

また、もし固定効果モデルを適用するのであれば、 $\delta_{i,1k}$ は一定の分布を想定するのではなく、一つの値を想定することになるので次の式が用いられる。

$$\text{logit}(p_{ik}) = \mu_i + d_{i,1k} I_{[k \neq 1]}$$

ネットワークメタアナリシスではない一般のメタアナリシスの場合であれば、治療 1 と治療 2 の比較が行われるので、固定効果モデルの場合は、次式が適用される。

$$\text{logit}(p_{ik}) = \mu_i + d_{i,12} I_{[k \neq 1]}$$

これら固定効果モデルの場合は σ^2 を 0 に設定すると同じことになる。

ここまで述べてきたモデルは、ロジットを連結関数 link function として用いたもので、それはアウトカムが二分変数で表される場合に適用されるモデルであった。すなわち効果指標としてリスク比、オッズ比、率差（リスク差）が用いられる場合に適用されるモデルである。これをさらに一般化して、ロジットの部分、さまざまな関数を表現する関数 $g(\gamma)$ に置き換えることが可能で、 $g(\gamma)$ として γ そのもの、 $\ln(\gamma)$ 、 $\ln\{-\ln(1-\gamma)\}$ 、 $1/\gamma$ 、 $\Phi^{-1}(\gamma)$ などを用いることができる。それぞれ、Identity、Log、Complementary log-log (cloglog)、Reciprocal link、Probit と呼ばれる。同様の表現を用いれば、ロジットは $\ln(\gamma/(1-\gamma))$ が連結関数である。

さらに、ベイズモデルにおける尤度を表す分布としては、二項分布 binomial、ポアソン分布 Poisson、正規

分布、多項分布 multinomial、多変量正規分布 multivariate normal などが利用可能である。これら詳細については、Dias S らの論文（文献 2）を参照されたい。

ネットワークメタアナリシスへのモデルの拡張

通常のメタアナリシスで行われる治療 1 と治療 2 の比較だけでなく、さらに治療 3 も比較する場合を考えてみよう。治療 1 と治療 3 の比較と、治療 2 と治療 3 の比較ではそれぞれの治療効果に対して次の分布を想定できる。 i は研究番号を表す。

$$\delta_{i,13} \sim N(d_{i3}, \sigma^2_{i3})$$

$$\delta_{i,23} \sim N(d_{i23}, \sigma^2_{i23})$$

これらから、 $\delta_{i,23} = \delta_{i,13} - \delta_{i,12}$ が成立する場合、Transitivity が成立するという。すなわち一つの研究内での共通の基準との効果の比較は互いに加算・減算できるということである。ネットワークメタアナリシスではこの Transitivity が成立することを前提としている。すなわち、治療 1 と治療 3 の差から治療 1 と治療 2 の差を除くと治療 2 と治療 3 の差が得られることが正しいことを前提としている。パラメータである d についても同様の式が成立し、 $d_{i23} = d_{i3} - d_{i2}$ となる。

分散については、一つの研究で得られた効果指標の間には相関があることを想定し、相関係数 ρ で調整が行われる。 $\sigma^2_{i23} = \sigma^2_{i2} + \sigma^2_{i3} - 2\rho\sigma^2_{i2}\sigma^2_{i3}$ である。ここでは治療 1 を基準として設定している。

分散の評価における、 $\rho_{23}^{(i)}$ は一つの研究における、治療 1 と比較した治療 3 の効果と治療 1 と比較した治療 2 の効果の間の相関である。すなわち、一つの研究で 3 つの治療がランダム化比較試験で比較され、その内一つ（治療 1）がプラセボのような場合、対象者が全体として軽症者であれば、治療 2、治療 3 のいずれの治療も効果が高めに出る可能性がある。逆に重症者が多ければ、効果が低めに出る可能性がある。したがって、治療 2 と治療 3 に相関があることを前提とする必要がある。

以下に紹介する BUGS のコードで用いる Dias S らのモデルでは、分散に関しては、同じ値、すなわち $\sigma^2_{i2} = \sigma^2_{i3} = \sigma^2_{i23} = \sigma^2$ とみなし、すべての比較されるペアの間で $\sigma^2 = 0.5$ としている。

このモデルを適用することによって、治療 1 と治療 2 の比較あるいは治療 1 と治療 3 の比較が異なる研究で行われていた場合、間接的に治療 2 と治療 3 を比較することが可能になる。その場合にそれぞれの研究の交換可能性が前提となる。

また、間接的な比較で得られる効果については次の式が成立する必要がある、これらが成立することは一貫性 consistency と呼ばれる。言い換えると、直接比較の結果と間接比較の結果の間にかい離がないということが必要な条件となる。実際には、かい離することもありうるので、何らかの方法、たとえば後述する Net heat plot などで点検が行われる。

d₂₃=d₁₃-d₁₂
 d₂₄=d₁₄-d₁₂
 .
 .

d_{(s-1),s}=d_{1s}-d_{1,(s-1)}

k種類の治療、すなわち治療1~k、を比較する場合についても適用可能な表記を用いて、上記のランダム効果モデルを記述すると以下ようになる。t_{ik}は研究iの治療kという意味である。σ²は研究間のばらつき、すなわち研究間の異質性を表す項である。

δ_{i,1k} ~ N(d_{ii1,tik}, σ²)

さらに、4種類以上の治療を比較した臨床試験の結果を取り込んでネットワークメタアナリシスを行う際のDias Sらの述べているモデルは以下のとおりである。

$$\delta_i = \begin{bmatrix} \delta_{i,12} \\ \delta_{i,13} \\ \vdots \\ \delta_{i,1a_i} \end{bmatrix} \sim N_{a_i,1} \left[\begin{bmatrix} d_{i,1,t_{i2}} \\ d_{i,1,t_{i3}} \\ \vdots \\ d_{i,1,t_{ia_i}} \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} \sigma^2 & \sigma^2/2 & \dots & \sigma^2/2 \\ \sigma^2/2 & \sigma^2 & \dots & \sigma^2/2 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma^2/2 & \sigma^2/2 & \dots & \sigma^2 \end{bmatrix} \right]$$

研究iにおける効果指標δ_iは治療の種類別の値からなるベクトルで表され (a_iは治療の個数2,3,..k)、それぞれ正規分布に従う。研究間の分散は同じ値であるとされている。

また、治療2から治療k-1の効果指標が与えられた際のδ_{i,1k}の分布は次の式で示される。

$$\delta_{i,1k} \mid \begin{bmatrix} \delta_{i,12} \\ \delta_{i,13} \\ \vdots \\ \delta_{i,1(k-1)} \end{bmatrix} \sim N \left[(d_{1,t_{ik}} - d_{1,t_{i1}}) + \frac{1}{k-1} \sum_{j=1}^{k-1} [\delta_{i,1j} - (d_{1,t_{ij}} - d_{1,t_{i1}})] \cdot \frac{1}{2(k-1)} \sigma^2 \right]$$

これら2つの式のいずれかを用いることによって、治療間の相関を取り込んだランダム効果モデルによるネットワークメタアナリシスが可能になる。

それでは、実際のBUGS用のコードを見てみよう。Dias Sらの論文のAppendixのProgram 1(c)のコードに相当する。

```
###Network meta-analysis with logit link regression,
random-effects model###
model
{
for(i in 1:ns)          #nsは研究数
{
w[i,1]<-0              #対照のアームの調整は
                        #0に設定。
delta[i,1]<-0         #対照のアームの治療効果
                        #は0に設定。
```

```
mu[i]~dnorm(0,0.0001)  #ベースライン (対照の
                        #治療効果) のあいまい事前分布の設定。
for(k in 1:na[i])     #研究iの治療アーム数だけ
                        #以下を繰り返す。
{
r[i,k]~dbin(p[i,k],n[i,k])  #イベント数 (アウトカム+
                            #例数) は二項分布に従う。二項分布尤度。
logit(p[i,k])<-mu[i]+delta[i,k] #直線回帰のロジットモデル。
                                #k=1つまり対照の場合delta[i,k]=0となる。
rhat[i,k]<-p[i,k]*n[i,k]    #イベント数の期待値
                                # (Deviance算出に必要)。
dev[i,k]<-2*(r[i,k]*(log(r[i,k])-log(rhat[i,k]))+(n[i,k]-
r[i,k])*(log(n[i,k]-r[i,k])-log(n[i,k]-rhat[i,k]))) #Deviance
                                #要素算出
}
resdev[i]<-sum(dev[i,1:na[i]])  #研究iのDeviance
                                #合計。
for(k in 2:na[i])            #治療1を対照に、
                                #治療アーム分繰り返す。
{
delta[i,k]~dnorm(md[i,k],taud[i,k]) #研究iのδはln(OR)
                                    #の平均値md、分散taudの正規分布よりサンプリング。
md[i,k]<-d[t[i,k]]-d[t[i,1]]+sw[i,k] #アーム数で調整
                                    #したln(OR)の平均値
taud[i,k]<-tau*2*(k-1)/k          #分散 δ^2*1/[2(k-
                                    #1)]の逆数precisionを計算。
w[i,k]<-(delta[i,k]-d[t[i,k]]+d[t[i,1]]) #アーム数の調整
                                    #分の計算
sw[i,k]<-sum(w[i,1:k-1])/(k-1)    #調整分の合計の
                                    #計算
}
}
totresdev<-sum(resdev[])         #Total residual
deviance
d[1]<-0                          #参照アームの効
                                #果を0に設定。
for(k in 2:nt)
{
d[k]~dnorm(0,0.0001)            #治療効果のあい
                                #まい事前分布の設定。
}
sd~dunif(0,5)                   #研究間分布の標
                                #準偏差にあいまい事前分布の設定。
tau<-pow(sd,-2)                 #標準偏差から分
                                #散の逆数を求めtauに代入する。
###sampling effect measures OR, RR, RD, NNT
for (c in 1:(nt-1)) {
for (k in (c+1):nt) {
OR[c,k] <- exp(d[k] - d[c])    #統合値のオッズ
                                #比をサンプリング。
lor[c,k] <- d[k]-d[c]         #オッズ比の自然
                                #対数をサンプリング。
```

```

RR[c,k]<-exp(d[k])*(1+exp(d[c]))/exp(d[c])/(1+exp(d[k]))
#リスク比のサン
プリング。
RD[c,k] <-exp(d[k])/(1+exp(d[k]))-exp(d[c])/(1+exp(d[c]))
#リスク差のサン
プリング。
NNT[c,k]<-1/abs(RD[c,k])
#NNTのサンプリ
ング。
}
}
###
# ranking on relative scale
for (k in 1:nt)
{
rk[k] <- nt+1-rank(d[,k]) #アウトカムがよ
い事象の場合。
#rk[k] <- rank(d[,k]) #アウトカムが悪
い事象の場合。
best[k] <- equals(rk[k],1) #治療kが最善であ
る確率。
for (h in 1:nt){
prob[h,k] <- equals(rk[k],h) #治療kがh番目に
よい治療である確率。
}
}
###
}
#DATA
list(ns=24,nt=4)
#smokingcessation data for BUGS
r[,1] n[,1] r[,2] n[,2] r[,3] n[,3] t[,1] t[,2] t[,3] na[] # study
9 140 23 140 10 138 1 3 4 3 # 1
11 78 12 85 29 170 2 3 4 3 # 2
75 731 363 714 NA NA 1 3 NA 2 # 3
2 106 9 205 NA NA 1 3 NA 2 # 4
58 549 237 1561 NA NA 1 3 NA 2 # 5
0 33 9 48 NA NA 1 3 NA 2 # 6
3 100 31 98 NA NA 1 3 NA 2 # 7
1 31 26 95 NA NA 1 3 NA 2 # 8
6 39 17 77 NA NA 1 3 NA 2 # 9
79 702 77 694 NA NA 1 2 NA 2 # 10
18 671 21 535 NA NA 1 2 NA 2 # 11
64 642 107 761 NA NA 1 3 NA 2 # 12
5 62 8 90 NA NA 1 3 NA 2 # 13
20 234 34 237 NA NA 1 3 NA 2 # 14
0 20 9 20 NA NA 1 4 NA 2 # 15
8 116 19 149 NA NA 1 2 NA 2 # 16
95 1107 143 1031 NA NA 1 3 NA 2 # 17
15 187 36 504 NA NA 1 3 NA 2 # 18
78 584 73 675 NA NA 1 3 NA 2 # 19
69 1177 54 888 NA NA 1 3 NA 2 # 20

```

```

20 49 16 43 NA NA 2 3 NA 2 # 21
7 66 32 127 NA NA 2 4 NA 2 # 22
12 76 20 74 NA NA 3 4 NA 2 # 23
9 55 3 26 NA NA 3 4 NA 2 # 24
END
#INITS
list(d=c(NA,0,0,0), sd=1,mu=c(0, 0, 0, 0,0, 0, 0, 0,0,
0, 0, 0,0, 0, 0, 0,0, 0, 0, 0,0,0,0))
list(d=c(NA,-1,-1,-1),sd=4,mu=c(-3,-3,-3,-3,-3,-3,-3,-
3,-3,-3,-3,-3,-3,-3,-3,-3,-3,-3,-3,-3,-3))
list(d=c(NA,2,2,2),sd=2,mu=c(-3,5,-1,-3,7,-3,-4,-3,-
3,0,-3,-3,0,3,5,-3,-3,-1,-3,-7,-3,-3,-3,3))
なお、将来同じような研究が行われた場合のオッズ
比の予測分布を得たい場合には、lor[c,k] <- d[k]-d[c]
#オッズ比の自然対数をサンプリングの行に続いて、以
下の行を追加し、nodeとしてlornewとORnewを設定
する。
lornew[c,k]~dnorm(lor[c,k],taud)
ORnew[c,k]~exp(lornew[c,k])

```

BUGS用のデータの準備について

BUGSでコードを走らせる際には、Modelメニューから Specification... を選択し、Specification Toolで check model, load data, compile, load inits, gen initsの順に操作する。データは、Excelで用意して、必要な範囲を選択して、コピーし、いったんメモ帳のようなテキストエディターに張り付け、それをまた選択して、BUGSのウィンドウに張り付ける方法が便利である。たとえば、Excelで次のようなデータを用意したとする(図1)。

これをセルA1からD8の範囲を選択してメモ帳に張り付けると図2のようになる。

	A	B	C	D
1	rc[]	nc[]	rt[]	nt[]
2		4	11	5
3		3	14	1
4		14	19	2
5		1	12	0
6		9	13	7
7		13	47	18
8	END			

図1

rc[]	nc[]	rt[]	nt[]
4	11	5	13
3	14	1	13
14	19	2	17
1	12	0	13
9	13	7	17
13	47	18	48
END			

図2

これを全体を選択してコピーしBUGSのコード画面に張り付けることができる。

さらに、list(k=6)を書き加えたのが図3の例である。ここには2種類のデータの記述法を示している。上の場合は、listを反転させてload dataボタンをクリックする。下の場合、listを反転させてload dataボタンをクリックし、次にrc[]からnt[]の行を選択して再度load dataボタンをクリックする。データとして読み込まれたものはいずれの操作の場合も同じである。たとえば、rc[2]で指定される値は3となりいずれの場合も同じになる。

このように、配列のデータを作成する場合に、列名を変数名として用いることによって、Excelで用意したデータを利用することができる。

さて、上記のネットワークメタアナリシスの解析データは後述する netmetaのデータセットの smokingcessationと同じものである。Rでいったん読み込んで、write.csv()関数でファイルとして書き出し、それをExcelで開いて、形式を整えてから、同様な手順で用意した。

さて、それではこのデータに対してネットワークメタアナリシスを実行してみよう。check model、load ddataの実行後、num of chainsを3に変更する。その上で、compileする。この例では、初期値を3セット用意しており、3チェーン実行させる(図4)。

次に、#INITSの下での初期値を順に設定する。最初のlistを選択して、load initsボタンをクリックする。すると、num of chainsが1から2に変わる。次に、次のlistを選択して同じことを繰り返す。3種類の初期値のload initsが終了するとnum of chainsが1に戻る。その際に、一部の変数の初期値が設定されていないというメッセージがウインドウの下枠に表示されるので、gen initsボタンをクリックする(図5)。

すると、メッセージが図6に変わる。

これでMCMCを走らせる準備ができた。ModelメニューからUpdate...を選択し、Update Toolを表示させて、updatesを10000に設定して、burn-inを1万回実行する(図7)。

```
DATA #k is the number of studies.
list(k=6, rc=c(4,3,14,1,9,13),nc=c(11,14,19,12,13,47),rt=c(5,1,2,0,7,18),nt=c(13,13,17,13,17,48))

list(k=6)
rc[] nc[] rt[] nt[]
4 11 5 13
3 14 1 13
14 19 2 17
1 12 0 13
9 13 7 17
13 47 18 48
END
```

図3

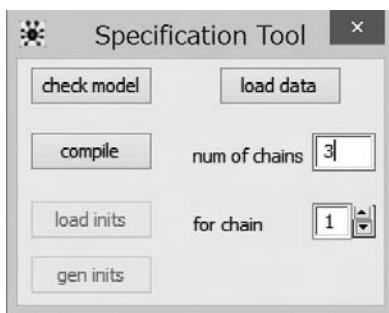


図4



図5

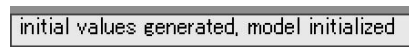


図6

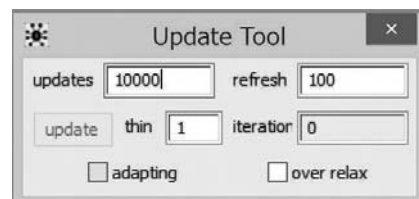


図7

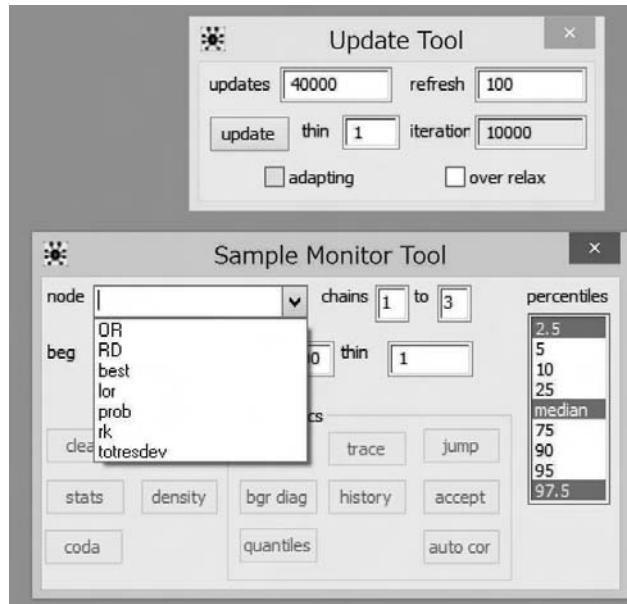


図8

	mean	sd	MC_error	val2.5pc	median	val97.5pc	start	sample
OR[1,2]	1.772	0.7805	0.003913	0.7476	1.623	3.66	10001	120000
OR[1,3]	2.391	0.6026	0.003552	1.474	2.304	3.812	10001	120000
OR[1,4]	3.311	1.642	0.009828	1.298	2.963	7.36	10001	120000
OR[2,3]	1.55	0.6875	0.002731	0.6319	1.421	3.248	10001	120000
OR[2,4]	2.073	1.129	0.005164	0.7133	1.827	4.893	10001	120000
OR[3,4]	1.409	0.6359	0.003022	0.5726	1.285	2.968	10001	120000
RD[1,2]	0.1157	0.09116	4.523E-4	-0.07221	0.1188	0.2854	10001	120000
RD[1,3]	0.1966	0.04965	2.803E-4	0.09583	0.1974	0.2922	10001	120000
RD[1,4]	0.2413	0.08086	4.774E-4	0.06482	0.2477	0.3804	10001	120000
RD[2,3]	0.08088	0.09221	3.794E-4	-0.09219	0.0779	0.2724	10001	120000
RD[2,4]	0.1256	0.1002	4.387E-4	-0.07149	0.1253	0.3247	10001	120000
RD[3,4]	0.04471	0.07826	3.579E-4	-0.1231	0.04947	0.1861	10001	120000
best[1]	3.333E-5	0.005773	1.662E-5	0.0	0.0	0.0	10001	120000
best[2]	0.05717	0.2322	7.834E-4	0.0	0.0	1.0	10001	120000
best[3]	0.2381	0.4259	0.00165	0.0	0.0	1.0	10001	120000
best[4]	0.7047	0.4562	0.0018	0.0	1.0	1.0	10001	120000
lor[1,2]	0.4896	0.4016	0.002007	-0.2909	0.4843	1.297	10001	120000
lor[1,3]	0.8424	0.2397	0.001375	0.3881	0.8348	1.338	10001	120000
lor[1,4]	1.098	0.4393	0.002655	0.2608	1.086	1.996	10001	120000
lor[2,3]	0.3528	0.4117	0.001678	-0.459	0.3512	1.178	10001	120000
lor[2,4]	0.6082	0.4866	0.002235	-0.3378	0.6027	1.588	10001	120000
lor[3,4]	0.2554	0.4158	0.001989	-0.5576	0.251	1.088	10001	120000
prob[1,1]	3.333E-5	0.005773	1.662E-5	0.0	0.0	0.0	10001	120000
prob[1,2]	0.05717	0.2322	7.834E-4	0.0	0.0	1.0	10001	120000
prob[1,3]	0.2381	0.4259	0.00165	0.0	0.0	1.0	10001	120000
prob[1,4]	0.7047	0.4562	0.0018	0.0	1.0	1.0	10001	120000
prob[2,1]	0.002383	0.04876	1.533E-4	0.0	0.0	0.0	10001	120000
prob[2,2]	0.1723	0.3777	0.001169	0.0	0.0	1.0	10001	120000
prob[2,3]	0.6001	0.4899	0.001685	0.0	1.0	1.0	10001	120000
prob[2,4]	0.2251	0.4177	0.001472	0.0	0.0	1.0	10001	120000
prob[3,1]	0.1055	0.3072	0.001133	0.0	0.0	1.0	10001	120000
prob[3,2]	0.6671	0.4712	0.001501	0.0	1.0	1.0	10001	120000
prob[3,3]	0.1616	0.3681	0.001288	0.0	0.0	1.0	10001	120000
prob[3,4]	0.06575	0.2478	8.077E-4	0.0	0.0	1.0	10001	120000
prob[4,1]	0.8921	0.3103	0.001159	0.0	1.0	1.0	10001	120000
prob[4,2]	0.1033	0.3044	0.001126	0.0	0.0	1.0	10001	120000
prob[4,3]	1.667E-4	0.01291	3.667E-5	0.0	0.0	0.0	10001	120000
prob[4,4]	0.004408	0.06625	2.006E-4	0.0	0.0	0.0	10001	120000
rk[1]	3.89	0.3212	0.001207	3.0	4.0	4.0	10001	120000
rk[2]	2.817	0.6861	0.002631	1.0	3.0	4.0	10001	120000
rk[3]	1.924	0.6281	0.002438	1.0	2.0	3.0	10001	120000
rk[4]	1.37	0.6253	0.002455	1.0	1.0	3.0	10001	120000
toresdev	54.06	10.15	0.05225	35.95	53.47	75.61	10001	120000

図9

次に、InferencesメニューからSamples...を選択しSample Monitor Toolを表示させ、nodeにモニター(記録)したい、変数名を入力してsetボタンをクリックする。必要な分だけこれを繰り返す。たとえば、OR, lor, RD, totresdev, rk, best,probなどを必要に応じて設定する。nodeの設定が終わったら、Update Toolでupdatesを40000に設定してupdateボタンをクリックする。この時点ではSample Monitor Toolでchainsが1 to 3に設定されているのがわかる(図8)。

Update Toolのiteratorの値が50000に達してMCMCが停止する。

Sample Monitor Toolでnodeに*を入力してstatsボタンをクリックすると次の結果が表示される(図9)。

Node statisticsを見るとsampleが120000になっており、4万回のMCMCが初期値を変えて3チェーン分実行されたことがわかる。

ここでは、実際の結果は示さないが、Sample Monitor Toolでdensity, historyおよびauto corも見ることになる。

bestの結果を見ると、best[4]のmeanが0.7047で一番高く、治療4が最も効果が高い可能性が高く、その確率は0.7047であることがわかる。また、rkの結果を見るとmedianがrk[4]が1、rk[3]が2、rk[2]が3、rk[1]が4で治療効果がこの順で高いことがわかる。またprobの項はそれぞれの治療がある順位である確率を示しており、たとえばprob[1,4]は治療4が1番である確率であり、0.7047とbest[4]と同じ値になっていることがわかる。

さて、ネットワークメタアナリシスはMultiple-treatments meta-analysis (MTM) と呼ばれるが、Salanti G、Mavridis D、Nikolakopoulou AらがMultiple-Treatments Meta-Analysisというウェブ⁶を運営しており、さまざまな情報やBUGSのコードなどを発表している。彼らの発表しているBUGS用のコードを用いてもまったく同じ結果が得られた。ただし、データの形式が若干異なっており、変更する必要がある。

⁶ <http://www.mtm.uoi.gr/>

netmetaによるネットワークメタアナリシス

netmetaは、アウトカムが二分変数でオッズ比、リスク比、率差、連続変数で平均値差、ハザード比など効果指標の値と標準誤差などさまざまな効果指標を取り扱えるとともに、それらのサンプルデータが提供されている。今回は率差を効果指標とした解析を行ってみる。Rを起動して以下のスクリプトを実行する。

```
library(netmeta) #netmetaパッケージを読み込む。
data(smokingcessation) #データセットsmokingcessationを読み込む。
dat=smokingcessation #データセットの内容を変数datに格納する。
```

必要なデータ形式は次のようになる(図10)。

これはnetmetaのデータセットに含まれるsmokingcessationのデータの一部であるが、4つの治療法の名称はA,B,C,Dでこれらの内、3つを直接比較した研究は1,2の2つであり、それ以外の研究では2つの治療法が比較されている。したがって、一つの研究で比較された群は最大で3つあり、それぞれの群の症例数はn1, n2, n3で表されている。それぞれの群のアウトカム生起症例数はevent1, event2, event3で表されている。2群の比較しか行われていない研究の場合は、データの無いセルにはNAが入力されている。どの治療法が用いられたかは、treat1,treat2,treat3のカラムに入力されている。こちらは、該当する治療がないところは空欄となっている。治療法の内容はA,B,C,Dの4種類である。treat1の内容は研究によって同じではなく、treat1, treat2, treat3はそれぞれの研究の群1、群2、群3の受けた治療に対応している。

もし、Excelで用意したデータをクリップボード経由で読み込んで解析する場合には、セルB1から右下のデータの部分をコピーする(カラムAは不要)。そして、Rの側で次のスクリプトを実行する。Rのエディタでこれを書き込み、Excelで必要なデータ範囲を選択してコピー操作を行い、Rに戻ってこのスクリプトの行にカーソルを置き実行ボタンをクリックする。Macの場合はコマンドキー+エンターキーを押す。Macの場合は

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	study	event1	n1	event2	n2	event3	n3	treat1	treat2	treat3
2	1	9	140	23	140	10	138	A	C	D
3	2	11	78	12	85	29	170	B	C	D
4	3	75	731	363	714	NA	NA	A	C	
5	4	2	106	9	205	NA	NA	A	C	
6	5	58	549	237	1561	NA	NA	A	C	
7	6	0	33	9	48	NA	NA	A	C	
8	7	3	100	31	98	NA	NA	A	C	
9	8	1	31	26	95	NA	NA	A	C	
10	9	6	39	17	77	NA	NA	A	C	
11	10	79	702	77	694	NA	NA	A	B	
12	11	18	671	21	535	NA	NA	A	B	

図10

Numbersからクリップボード経由でデータを読み込むこともできる。

```
dat=read.delim("clipboard",sep="\t",header=TRUE)
#Windowsの場合。
exdat=read.delim(pipe("pbpaste"),sep="\t",header=F);reiv()
#Macの場合。
```

このデータはアウトカムが二分変数で表され、効果指標としてオッズ比、リスク比、リスク差が用いられる場合の例となる。pairwise()関数のsm引数に"OR","RR","RD"と設定することでそれぞれ対応した解析が行われる。

まず、pairwise()関数を実行し、結果を変数p3rdに格納する(変数名は任意)。以下の例では、リスク差を指標としている。次に、p3rdの最初の6行をhead()関数で表示させる(図11)。

```
p3rd=pairwise(list(treat1,treat2,treat3),list(event1,event2,event3),list(n1,n2,n3),data=dat,sm="RD")
head(p3rd)
```

引き続き、pairwise()関数の実行結果に対して、netmeta()関数を実行する。comb.random引数をTRUEに設定するとランダム効果モデル、FALSEに設定すると固定効果モデルが用いられる。続いてnet3rを実行して結果を表示させる(図12)。

```
net3r=netmeta(TE,seTE,treat1,treat2,studlab,comb.random=TRUE,data=p3rd)
net3r
```

comb.random=TRUEの設定でも、固定効果モデル、ランダム効果モデルの両方の結果がコンソールに出力される。

```
> p3rd=pairwise(list(treat1,treat2,treat3),list(event1,event2,event3),list(n1,n2,n3),data=dat,sm="RD")
> head(p3rd)
```

	TE	seTE	studlab	treat1	treat2	event1	n1	event2	n2
1	-0.1000000000	0.03755462	1	A	C	9	140	23	140
2	-0.0081780538	0.03027728	1	A	D	9	140	10	138
3	0.0918219462	0.03831102	1	C	D	23	140	10	138
4	-0.0001508296	0.05458446	2	B	C	11	78	12	85
5	-0.0295625943	0.04883979	2	B	D	11	78	29	170
6	-0.0294117647	0.04752580	2	C	D	12	85	29	170

図11

```
Random effects model

Treatment estimate (sm='RD'):
      A      B      C      D
A      . -0.0412 -0.0944 -0.1291
B 0.0412      . -0.0531 -0.0879
C 0.0944 0.0531      . -0.0347
D 0.1291 0.0879 0.0347      .

Lower 95%-confidence limit:
      A      B      C      D
A      . -0.1294 -0.1438 -0.2237
B -0.0469      . -0.1456 -0.1956
C 0.0449 -0.0394      . -0.1268
D 0.0345 -0.0199 -0.0573      .

Upper 95%-confidence limit:
      A      B      C      D
A      . 0.0469 -0.0449 -0.0345
B 0.1294      . 0.0394 0.0199
C 0.1438 0.1456      . 0.0573
D 0.2237 0.1956 0.1268      .

Quantifying heterogeneity/inconsistency:
tau^2 = 0.0092; I^2 = 94%

Test of heterogeneity/inconsistency:
      Q d.f. p.value
380.61 23 < 0.0001
```

図12

続いて、forest()関数でForest plotを作成する。この際には、ref引数に基準とする治療法の名称を設定する(図13)。

```
dev.new();forest(net3r,ref="A")
```

Aを基準に設定したので、AのRDは0、B,C,Dに対してはAを基準としたRDの統合値と95%信頼区間が表示される。この結果から治療AとCおよびDでは差があるが、AとBでは差がない、B,C,Dの間でも差がないと判定される。また、AとCの比較が、一番信頼区間が狭く、症例数が多く、研究数も多いことが反映されていると考えられる。つぎに示す、ネットワークグラフでもAとCを結ぶ線が一番太いことと対応している。

続いて、netgraph()関数で、ネットワークグラフを作成する。点の大きさはcexで点を結合する線の太さは標準誤差の逆数に比例させるように設定してある(図14)。

```
dev.new();netgraph(net3r,points=TRUE,cex.points=3,cex=1.5,thickness="se.random")
```

次にネットヒートプロットnet heat plotを作成する(図15)。

```
dev.new();netheat(net3r)
```

ネットヒートプロットはKrahn Uら⁷が提唱した方法で、直接比較の結果と間接比較の結果の乖離の程度すなわち不一致の程度を表したものである。左側の列に研究で実際に直接比較された治療のペアが示されて

いる。_の右側は研究で直接比較された治療を示している。上の行には間接比較も含めたネットワークメタアナリシスで比較された治療のペアを示している。グレーの四角はネットワークメタアナリシスの結果への直接比較の影響(Contribution)を表している。暖色から寒色で直接比較の結果を除いた場合に不一致の程度が減少するか、増加するかを示しており、暖色は減少、寒色は増加することを示し、その程度は色の濃さで表されている。色が濃いほど不一致の程度の変動が大きいことを示す。この例では、治療AとDの比較は、直接比較を除いてしまうと、不一致の程度が大きく減少することを示しているの、間接比較を含めたネットワークメタアナリシスの結果は異質性が高いことを示している。

最後に、netmeasures()関数で、各指標の値をコンソールに出力する。

```
netmeasures(net3r)
```

最近ネットワークメタアナリシスの論文も数多く発表されており、今後活用する機会が増加すると思われる。

⁷ Krahn U, Binder H, König J: A graphical tool for locating inconsistency in network meta-analyses. BMC Med Res Methodol 2013;13:35. PMID 3644268.

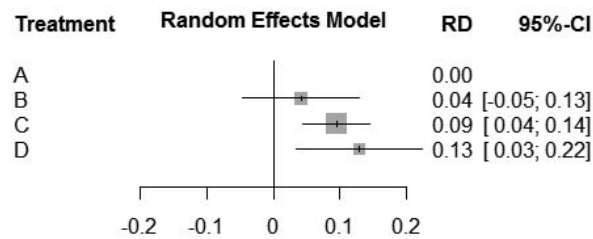


図13

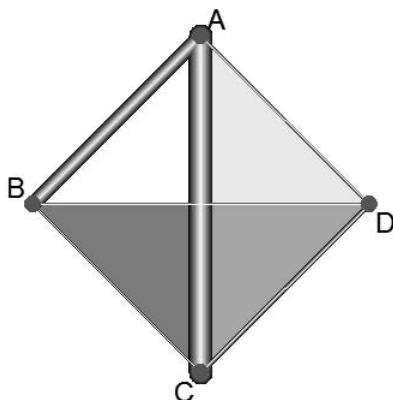


図14

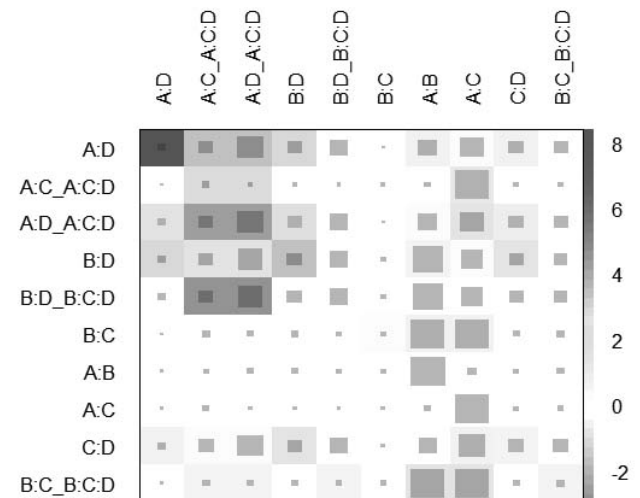


図15



ミスコンダクト文献を可視化する

あいみつく*連載
論文発表の倫理 ⑳

山崎 茂明

Shigeaki Yamazaki

愛知淑徳大学人間情報学部 教授

山崎 慎一

Shinichi Yamazaki

桜美林大学総合研究機構 助手

1. ミスコンダクト文献へのアプローチ

ミスコンダクト文献の特質を、計量文献学的なアプローチから、年次文献数変化、主要誌や主要著者の識別などを行うだけでなく、テキストデータを統計的に分析できる内容分析ソフトであるKH Korder¹⁾と、視覚化ソフトであるWordleを用いて、ミスコンダクト文献の可視化を試みた。近年、エンターテイメントやマーケティング、語学教育など、さまざまな分野でWordleが利用されるようになった。Wordleとは「単語の出現頻度でテキストサイズに重み付けをし、それをうまく配置することによって視覚効果を狙う手法である」(出典：d.hatena.ne.jp/xef/20120311/1331465186)。このWordleは、2009年Jonathan Feinberg氏により作成され(<http://wordle.net/>)、そこで描かれる図は「ワードクラウド」と呼ばれている²⁾。

今回は、科学研究のミスコンダクト (scientific misconduct) について記述している文献をPubMedから特定し、表題中の名詞を中心にした語の出現頻度データにもとづき、Wordleをもちいて可視化を試みたものである。つまり、表題に使われた言葉を手がかりに、ミスコンダクト文献の中心ワードや特異語の発見、それらの1980年代からの経時的な変化などから、研究動向や関心主題の推移を俯瞰的に示すことができるであろう。イギリスの地理学研究の展望記事のなかで、矢野がワードクラウドを使用していた³⁾。現象をより細かく分けることで接近する方法ではないが、大きな流れの存在に気づくこともある。

このワードクラウドを補うために、出現頻度上位9語のランクリストを、年代別と1980年から2014年に一括してまとめた。同時に、ミスコンダクト領域において、多くの記事を掲載しているキージャーナルを特定し、1980年から2014年の35年間に、どのような傾向と変化があったのか、年代別の推移を示した。さらに、

誰が筆頭著者として、このテーマの主要な執筆者になっているのか、代表的な著者の識別も行った。PubMedを通して得られた3,060件のミスコンダクト文献の特性を、俯瞰的な視点から検討したものである。

2. データセットの形成と調査方法

医学・生命科学領域におけるミスコンダクト文献を収集するために、PubMedを用いて検索し3,253件を得た。検索には、PubMedのシソーラスであるMeSH用語を用い、そのキーワードが主要な内容を示すmajor topicに限定し、軽く触れた文献は対象にしていない。検索式は、scientific misconduct[mesh major topic] (2015年3月14日) である。

3,253件のデータを目視すると、公式にミスコンダクトとして研究公正局により認定された事例が、「Findings of research misconduct」の表題で、NIH Guide Grants Contracts誌に192件が掲載されていた。論題データからミスコンダクトの内容を明らかにする際、この192件は、コメント内容が記載されている訳ではなく、ストップワードと同じ扱いとし、分析対象から除外した。さらに1980年から2014年を調査期間とし、2015年の1件を対象から除き、3,060件を分析対象とした。

調査方法は、個人文献管理ソフト (Endnote) を用い、ミスコンダクト文献の書誌レコードをダウンロードした後にExcelへExportし、テキストデータを統計的に分析できる「KH Korder」を用いて品詞別の頻度順ランクリストを得た。それらを、Wordleを用いてワードクラウドを作成し可視化を試みた。ワードクラウドでは、頻出語ほど大きく表示をされ、一目で頻出語が識別できるようになっている。

頻出語は、名詞と固有名詞を一緒にしてカウントしている。初語が大文字の語は、自動的に固有名詞に分けられていたため、小文字化して対応した。語の複数

心に推奨されていた。法律用語であるfraud（詐欺）は、よく使われていたが、礼儀違反を含め多彩な内容を含む研究不正を示す言葉としては適切でないという主張などあり、より広い意味を持つmisconductを使用するように変わっていった。そして、婉曲的な表現としてscientific integrityを位置づけていた⁴⁾。このような、研究不正を語る際の言語表現の変化が俯瞰されている。図3のワードクラウドは、より細部の変化を見るために、出現頻度で上位4語を除外して図示したものである。さらに、上位9位の頻出語を年代別に示すことで（表1）、integrityという言葉の普及と、publication ethics、の定着が示され、さらにplagiarismへの関心の大きさが

現れている。なお、integrityがOffice of Research Integrityという機関名として出現し影響はしているが、171件あるintegrityのうち該当する件数は10件ではない。特異的な言葉としては、1980年代のクラウド図に示された科学研究の不正としてナチスによる生体解剖事件や、スタンフォード大学で起きたMoshier事件など、当時は総合科学誌Scienceで話題となっていた。

表題に出現する頻出語から見た特徴と傾向を、俯瞰的にまとめると、研究不正を示す言葉として、fraudからmisconductへと主役が移り、integrityが考えるべき言葉として明瞭に姿を現してきた。Publicationとethicは、2000年以降になり出現数を伸ばしてきている。

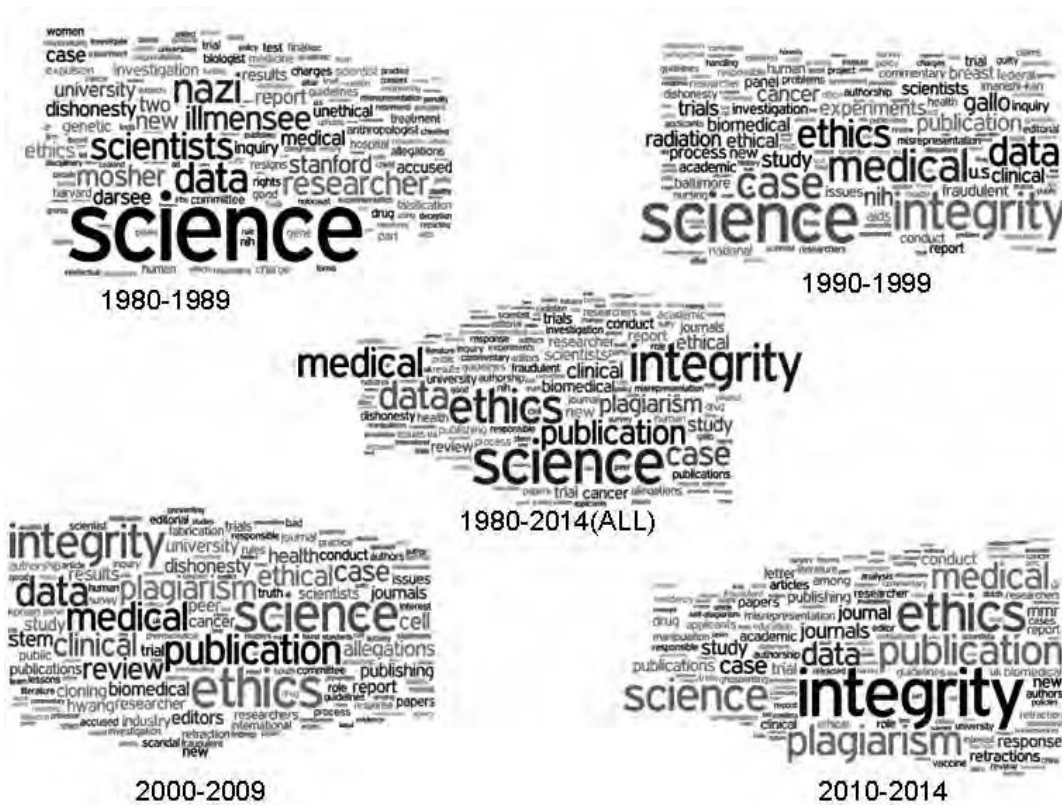


図3 ミスコンダクト文献表題の出現語数1-4位を除外したワードクラウド：年代別推移を見る
1980-1989、1990-1999、2000-2009、2010-2014、そして1980-2014（ALL）

表1 ミスコンダクト文献の表題に頻出する上位9位の名詞：年代別順位と全年（1980-2014）順位

順位	年	年	年	年	年	総語数全体に対する
	1980-1989	1990-1999	2000-2009	2010-2014	1980-2014	構成比
1	fraud	misconduct	misconduct	research	misconduct	746 6.5%
2	research	research	research	misconduct	research	710 6.2%
3	science	fraud	fraud	fraud	fraud	461 4.0%
4	scientist	science	ethic	integrity	science	212 1.8%
5	data	integrity	publication	publication	integrity	171 1.5%
6	researcher	case	science	ethic	ethic	157 1.4%
7	illmensee	data	integrity	science	publication	148 1.3%
8	nazi	ethic	data	plagiarism	case	129 1.1%
9	university	trial	case/plagiarism	journal	data	128 1.1%

Source: PubMed, 14 March 2015, MeSH Major Topic; scientific misconduct N=3060

5. ミスコンダクト領域のキージャーナル

ミスコンダクト領域のキーとなる学術誌を明らかにするために、個人文献管理ソフトであるEndnoteにダウンロードしジャーナルをカウントした。1980-1989年、1990-1999年、2000-2009年、2010-2014年ごとと、1980-2014年をまとめて示した(表2)。1980年から1989年までの順位を見ると、ポピュラーサイエンス誌、総合科学誌、総合医学誌、そして新聞などであった。1990年から1999年は、総合誌を中心としたなかに専門誌がリストされるようになり、Science and Engineering Ethics(1995年創刊)やAccountability Research(1989年創刊)など、この分野の専門誌として刊行されるようになった。全米医科大学協会のAcademic Medicine誌も、ミスコンダクトへ関心を向けていた。この領域のトップジャーナルNatureであり、1980年から2014年の全調査期間で405件と、2位の

Science誌(271件)、3位BMJ誌(215件)を引き離している。なお、英国医師会のBMJ誌は、Stephen Lock(1975-1991)とRichard Smith(1991-2004)の委員長時代から、倫理への強い問題意識を持って編集され、2010年から2014年にはBMJが文献数82で第1位に上昇している。

6. 筆頭著者ランクの変化と掲載誌から、キーパーソンを識別する

ミスコンダクト文献の筆頭著者からキーパーソンを明らかにするために、年代別のランクリストを作成し(表3)、そしてさらに1980年から2014年までをまとめたランクリストも作成した(表4)。この表4に挙げられた10名について、発表誌を示した。発表誌を調査し主な筆頭著者の所属を調べていくと、編集者、ジャーナリスト、コレスポンデント、雑誌専属ライターと

表2 ミスコンダクト文献を多く載せている学術誌(新聞を含む)上位10位:年代別順位と全年(1980-2014)順位

順位	1980-89		1990-1999		2000-2009		2010-2014		1980-2014	
	誌名	文献数	誌名	文献数	誌名	文献数	誌名	文献数	誌名	文献数
1	New Sci	31	Nature	170	Nature	143	BMJ	82	Nature	405
2	Science	28	Science	136	BMJ	70	Nature	72	Science	271
3	Nature	20	N Y Times Web	65	Science	69	Science	38	BMJ	215
4	IRB	9	BMJ	60	Lancet	48	Sci Eng Ethics	21	Lancet	108
5	Sci News	9	JAMA	42	Sci Eng Ethics	41	Account Res	18	Sci Eng Ethics	94
6	N Y Times Web	8	Lancet	42	Lakartidningen	21	Indian J Med Ethic:	13	N Y Times Web	92
7	Washington Post	8	Sci Eng Ethics	32	N Y Times Web	19	J R Soc Med	12	Account Res	59
8	Lancet	7	Account Res	25	Tidsskr Nor Laegefore	19	Lancet	11	New Sci	57
9	Med World News	5	Acad Med	24	Account Res	16	Anesth Analg	10	JAMA	45
10	Minerva et 2	5	N Engl J Med	17	Nat Med	16	Presse Med	10	Lakartidningen	41

Source:PubMed, 14 March 2015, MeSH Major Topic; scientific misconduct N=3060

表3 ミスコンダクトについて執筆している筆頭著者の文献数上位10位:年代別順位

順位	1980-89		1990-1999		2000-2009		2010-2014	
	著者名	文献数	著者名	文献数	著者名	文献数	著者名	文献数
1	M. Sun	8	C. Anderson	32	R. Dalton	13	C. Dyer	18
2	D. MacKenzie	5	P. J. Hiltz	22	D. Cyranoski	12	D. Cyranoski	8
3	D. Dickson	4	D. P. Hamilton	20	D. M. Maloney	12	E. S. Reich	5
4	S. Budiansky	4	R. Dalton	17	A. Abbott	9	E. Wager	5
5	B. Dixon	3	B. J. Culliton	15	C. White	8	O. Dyer	5
6	B. J. Culliton	3	J. Kaiser	14	O. Dyer	7	A. Abbott	4
7	C. Levine	3	D. Butler	11	G. Brumfiel	6	B. Deer	4
8	W. Herbert	3	C. Marwick	10	C. Dyer	5	D. Normile	4
9	W. J. Broad	3	A. Abbott	9	D. Kennedy	5	F. S. Kirac	4
10	Wade N et 9	2	J. Palca	9	D. Normile et 4	5	Torjesen et 4	4

Source:PubMed, 14 March 2015, MeSH Major Topic; scientific misconduct N=3060

表4 筆頭著者上位10名の発表誌(1980-2014)

順位	著者名	文献数	発表誌
1	C. Anderson	32	Nature(20), Science(12)
2	R. Dalton	30	Nature(30)
3	C. Dyer	26	BMJ(26)
4	A. Abbott	24	Nature(23)
5	P. J. Hiltz	24	New York Times(24)
6	D. Cyranoski	21	Nature(19)
7	D. P. Hamilton	20	Science(20)
8	B. J. Culliton	18	Nature(9), Science(9)
9	D. M. Maloney	16	Hum Res Rep(16)
10	O. Dyer	16	BMJ(16)

Source:PubMed, 14 March 2015, MeSH Major; scientific misconduct N=3060

いった人々から形成されており、大学に所属している研究者は、上位に入っていない実態が判明した。ミスコンダクトのテーマについて、研究対象として取り組む大学研究者が少ないことを示している。

なお、その他の品詞データのうち、疑問詞の頻出ランクで興味ある変化が見出された。全対象期間で、1980年からの10年間、1990年からの10年、2000年からの10年、そして2010年から2014年の4グループで、トップの疑問詞が1980年から2009年までの3グループでは「what」であったが、2010年からの最新グループでは「how」が第1位へと変化していた。ミスコンダクトを考える視点が変わっている様を示すものであろう。Wordleは、開発者のFeinbergが、記載しているように、楽しく学べるおもちゃ (toy) と見なすことができる。同時にシンプルではあるが、可視化を通して文章表現や表データでは示されなかった気づきを得られる。

文献・資料

- 1) 樋口耕一. 社会調査のための計量テキスト分析：内容分析の継承と発展を目指して. 京都：ナカニシヤ出版、2014.
- 2) McNaught C, Lam. P. Using Wordle as a supplementary research tool. *The qualitative Report*. 2010; 15 (3) : 630-643.
- 3) 矢野桂司. イギリスの地理学. *地学雑誌*. 2012; 121 (4) : 586-600.
- 4) Rii P. Creating a national control system on scientific dishonesty within the health sciences. In: Lock S, Wells F. *Fraud and Misconduct in Medical Research*. 2nd ed. London: BMJ Publishing Group; 1996. p.114-27.



栗田 喜久 先生

くりた よしひさ先生

Profile Yoshihisa Kurita

2011年3月 筑波大学大学院生命環境科学研究科 博士後期課程修了 博士(理学)
2011年4月 オレゴン大学海洋生物研究所 日本学術振興会特別研究員 (PD)
2012年4月 オレゴン大学海洋生物研究所 博士研究員
2013年4月 九州大学大学院附属水産実験所 日本学術振興会特別研究員 (PD)
2015年4月 東北大学大学院農学研究科女川フィールドセンター 助教

1. はじめに

私は海産無脊椎動物、なかでも二枚貝や巻貝などの軟体動物の胚発生について研究しています。軟体動物に限らず多くの海産無脊椎動物にいえることなのですが、その奇妙奇天烈なカタチが形成される発生過程にはまだまだ未解明の部分が多く残されています。私はそのような(我々から見れば)変な生き物のカタチとその背景にある未知に魅了され、研究を続けてきました。私は二枚貝が2枚の貝殻を形成する仕組みについての研究で学位を取得したのですが、この研究分野の「あれ?確かにどうなっているんだろう?」と専門家だけでなく一般の人々もつい考え込ませてしまうような問題(例えば「ヒトデが星形の体をつくる仕組み」や「イカが吸盤をつくる仕組み」など)を楽しみながら日々の研究に取り組んでいます。

2. いざアメリカへ

筑波大学の博士課程で二枚貝の研究をしていたころ、GilbertのDevelopmental Biologyという教科書を輪読する機会があり、英語が苦手な私はこれから読むことになる分厚く重い本にご挨拶しておこうと、パラパラとページをめくって写真を眺めていました。その中の1枚、ハッブル宇宙望遠鏡で撮影した美しい恒星の写真に目が止まりました。いやまて、そんなはずはないだろうと見返すとそれはアクチン繊維と微小管が染色され

たウニの2細胞期胚を共焦点レーザー顕微鏡で撮影した写真であり、そこには細胞骨格や細胞分裂装置の見たこともないほど繊細な構造が写し出されていました。当時、私自身共焦点レーザー顕微鏡を用いて軟体動物の卵割を観察しており、自分なりの試行錯誤を重ねてそれなりに美しい画像を撮影できるようになったとちょっとした自信をもっていた頃でした。そんな学生さんのありがちな勘違いは、George von Dassowという人物が撮影した「ただアクチン繊維と微小管を染めただけ」の画像によってへし折られました。調べてみるとvon Dassow博士はアメリカのオレゴン大で様々な海産無脊椎動物の細胞分裂や胚発生を研究している人だということがわかりました。彼のウェブサイトには一連の研究で撮影された美しい画像が数多く掲載されており、その画像のもつ圧倒的な情報量と説得力に受けた衝撃は今でも覚えています。単純な私は、学位をとったらこの人のところで修行するんだ、と決心しました。

幸いなことに当時の私は日本学術振興会の特別研究員に採択されており、学位取得後も1年間その任期が残っていました。そこで履歴書といくつかの研究プラン、そして「あなたと一緒に研究したい」という思いをしたためた、今見返すとほとんどラブレターのようなメールを送ったところ、私の提案した研究プランに対する丁寧なコメントとともにポストドクとして受け入れてくれる旨の返事をもらうことができました。

3. オレゴンの小さな漁村にて

私は英語がほとんど話せなかったので、VISAを発行してもらったための面接で面接官に「(深い溜め息の後)あなたアメリカで研究するんでしょ?英語しゃべれないの?」と呆れられるなどいろいろあったのですが、なんとか無事オレゴン大学附属海洋生物研究所(OIMB)のあるオレゴン州コースベイという町にたどり着くことができました。コースベイはサンフランシスコから小形プロペラ機で3時間ほど北上したところにある小さな港町です。町の名前の由来となったコースベイという大きな入江の湾口部にある、カニ漁とカキ養殖を主な産業とする小さな漁村の中に研究所はありました。OIMBには当時6人の教員と十数名の学生が常駐しており、海洋生物の生態学や生理学、発生学、分類学など幅広い分野の研究が行われていました。こうした僻地の臨海施設では外部との交流が途絶えがちで、ともすると閉鎖的な学術環境になってしまうのですが、OIMBでは月に2-3度、オレゴン大の本学や他大学からゲストを呼んでセミナーを行っており、こうした場で議論する機会は日本の大学にいた頃よりむしろ増えたように思えます。研究所は海と山に囲まれた美しい自然の中にあり、私は家族と一緒に研究所の中にあるゲストハウスで2年間を過ごしました。私は研究所初の日本人留学生だったそうなのですが、町でも日本人は珍しいらしく(実際オレゴン滞在中に遭遇した日本人は1人だけ)多くの店で「どこからきたの?」「日本だよ」というやり取りをすると2回目からは「やあヨシ、いらっしやい」とすぐに覚えられ親切にしてもらえました。10ヶ月前に産まれたばかりの子供を連れて渡米した我々は、彼らのそうしたホスピタリティーに何度も助けられ、最寄りのスーパーマーケットまで車で30分ほどかかること以外はとても快適な生活を送ることができました。

4. 螺旋卵割とヒモムシ

読者のみなさんはヒモムシという動物をご存知でしょうか?系統的には貝類の属する軟体動物やゴカイやミミズの属する環形動物に近い分類群で、紐形動物門に属する動物の総称です。滑らかな体表をもったヒモ状の形をしており、体長数cmの小型種から(現生の全動物のなかで“最長”とされる!)数十mの大型種までが知られています。多くの種は海の底で岩の下や泥の中にもぐって生活しており、浮遊幼生の体を“食い破って”成体が出てくることで変態するという極めて特殊な発生様式を有しています(変態の様子はコチラ Maslakova 2010. <http://www.frontiersinzooology.com/content/7/1/30/suppl/S1>)。オレゴンに留学した私はこのヒモムシを使って卵割の研究を行うことになりました。当時、私は軟体動物や環形動物、そして紐形動物など多くの海産無脊椎動物でみられる螺旋卵割を引き起こす分子的な仕組みを解き明かしたいと思っていました。von Dassow博士はそれまでにヒモムシの胚を用いたライブイメージングの手法を確立しており、私はこの実験系を用いて螺旋卵割における細胞分裂の方向と、細胞極性因子との関係を解き明かそうとしました。といっても主な仕事は成熟したヒモムシの採集で、大潮の頃の干潮時になると長靴をはいてスコップを片手にコースベイの広大な干潟に向かいます。そこでひたすら穴を掘って、体長5cm、太さ1mmほどの小さなヒモムシを拾い集めます。干潟にはヒモムシに似た形をしたゴカイやホウキムシなども大量に生息しており、最初のうちはヒモムシを見分けるのも一苦労でした。しかし人間の目というのはすごいもので何度も採っているうちにヒモムシ独特の節構造のないヌルリとした体表の質感を覚え、穴を掘っている途中でちらりと見えた体がヒモムシか違う動物かを判別できるようになるのです。



図 ヒモムシの一種 *Micrura alaskensis* (左) とその生息地の干潟の様子 (右) 矢印はヒモムシ採集中の筆者と von Dassow 博士

成熟したヒモムシは全身が生殖巣になっており、体の後方から数mm程度切断して卵母細胞を取り出し海水に浸せば、1時間ほどで受精可能な状態となります。あとは同様にオスから取り出した精子を卵にかけてやれば人工授精完了です。また頭だけになっても数週間は生きることができるため、後方から徐々に切断すれば同じ個体から何度も卵や精子を採取することができます。ヒモムシのこうした成熟個体の入手しやすさや人工授精の簡単さは他の多くの螺旋卵割動物に勝っており、超マイナー生物ですが螺旋卵割の研究にかなり適した分類群であると思います。成熟個体さえ手に入ればあとは細胞極性因子とGFPをコードしたmRNAを受精卵に顕微注入してやれば、螺旋状の細胞分裂と極性因子の挙動を観察できます。しかし留学中にコンストラクトを作成したタンパク質はいずれも螺旋卵割には関わっておらず、残念な結果となってしまいました。

期待通りの結果は得られませんでした。von Dassow博士との共同研究からは本当に多くのことを学ぶことができました。一緒に研究をしています驚いたのは彼の実験の細やかさで、例えば胚を固定するにしてもまずその日の海水の塩分濃度を計り、その濃度に応じた固定液を作成するなど、それまで考えもしなかった様々な胚の扱い方を教えてくれました。また印象的だったのは、ほとんど遊んでいるんじゃないかと思えるほど楽しみながら研究している姿勢でした。博士はことあるごとに「ヨシ、遊びでこんな撮ってみたんだけど、面白いだろ？」と楽しそうに新しい画像を見せてくださいました。その画像は例えばヒモムシのプランクトン幼生が餌を食う動画だったり、ヒトデ幼生の表皮にレーザーで穴をあけ、その傷が塞がる様子を撮影した動画だったり様々で、最初のうちはこの人は本当に顕微鏡覗くのが好きなんだなあ、くらいにしか思っていませんでした。しかし数ヶ月後にその動画が論文となって報告されているではありませんか。当時の僕は、研究というのはしっかりとテーマを定めて悩みながら地道に進展させるものだと思っていたので、彼の天衣無縫な研究スタイルには天地がひっくり返るような衝撃を受けたのでした。

5. それから

帰国後、私は九州大学の水産実験所でポスドクとなりました。実験所での受入教員であった吉国通庸教授もまた“遊ぶように研究する”スタイルの持ち主であり、やはり多くのことを学ばせていただきました。以来私はこの2人の師匠のような“遊んでいるようにみえるくらい研究を楽しむ”ことを理想としています。実はこの原稿を書いている最中に東北大学農学部の助教として採用していただきました。そして今、津波で流されたあと昨年再建された研究棟の一室にてこの結びの文章を書いています。復興進むこの新しい環境の中で、人の役にもたつ変な生き物の研究という新しい課題にチャレンジしていきたいと思っています。

法の制定に至った際、がん登録の整備も、系統的がん対策も、行われなかった。1989年には第5次実態調査も行われたが、やはり地域がん登録制度を整備する、という発想には至っていない。地域がん登録は、あくまで都道府県事業として続けられ、国は研究支援という形で地域がん登録のサポートを行った。1992年～93年の26地域がん登録のDCO（死亡票のみでしか把握されていないがん症例）割合は、31%であり発展途上としか言えなかった⁴⁾。

そのような状況でも、地域がん登録のデータは、がん対策のためのがんの実態把握という根本的な利用方法に加えて、コホート研究でのアウトカムとしての利用、医療機関の評価、検診の有効性の検証や精度管理などに地道に活用されてきた⁵⁾。

都道府県の自主的な努力は続けられ、1992年には、研究的指導者のいない県のサポートという意味も含めて、地域がん登録全国協議会が設立され、国際がん登録協議会（International Agency of Cancer Registry, IACR）と協力関係を結び、情報の提供などを行ってきた。日本は先発国としてアジアでリーダーシップを発揮し、IACR理事や事務局長として、藤本伊三郎、花井彩、大島明、早田みどり、津熊秀明、田中英夫が歴任してきた。IACRの学術集会は、1984年に福岡で第8回が開催され、26年後の2010年には横浜で第32回がIACRとの共催で開催されている。

しかしながら、国際学会等での日本の発表は、常に、「データ精度が低い」という注釈をつけることを余儀なくされ、必ずしもその情報収集やきめ細やかな処理作業の努力に見合った評価はされてこなかったと言える。がん対策上の成果や研究結果は、欧米諸国からは常に何十歩も引き離されており、例えば、2007年にIARC/IACRが刊行した、五大陸のがん罹患第9巻においても、がん登録情報を提出し、採用されたのは7県であり、「高精度」とされるA基準が付与されたのは2県のみであった⁶⁾。当時34県で地域がん登録事業が実施されていたことを考えると、がん登録事業継続の意義が問われる時期でもあった。花井は、この状況について「道府県登録の多くは、このまま国による環境整備が行われない限り、自力での向上には限界があるように見える。アジアなど、発展途上国で生まれつつあるがん登録からも、逆にとり残されてゆくことが危惧される。」と綴っており⁴⁾、残念ながらこの危惧は、杞憂に終わらず、実際に、体制やデータ精度の面で、次々と後発の諸国に抜かれていく^{7,8)}。

国内においてすら、精度が低い、という理由で、都道府県がん対策推進計画に、がん登録からのみ算出される統計値である、がん罹患数・率を記述した県は19に留まり、推移、生存率、がんの進行度となると、それぞれ10、6、2県であって、がん対策のためのがん登録という本来の目的が果たせなかった⁹⁾。

がん登録推進法の成立

老健法を引き継ぐように、健康増進法に生活習慣病の実態把握が定められたが、2003年の個人情報保護法の成立が逆風になるなど、日本のがん登録は、一進一退の様相を呈した。そこに、転機は訪れる。2006年のがん対策基本法の附帯決議に、地域がん登録、院内がん登録という単語が初めて引用され、2008年3月のがん診療連携拠点病院の整備に関する指針において、院内がん登録の活用と、地域がん登録事業に積極的に協力することが書かれたこと、2010年4月導入のDPC病院の地域医療指数（地域医療への貢献に係る評価）に「地域がん登録への参画」が採用されたことにより、停滞していた事業実施地域数が再び増加し始め、2012年9月に47都道府県において地域がん登録事業が実施される運びとなった。さらに、第3次対がん総合戦略研究事業10力年で、がん登録の基盤整備に集中してこ入れがなされることとなり、厚生労働省研究班及び地域がん登録全国協議会の地道な努力に都道府県が呼応し、日本のがん登録の状況は劇的に改善された。2011年の全国がん罹患モニタリング集計では、全国40のがん登録の内39が精度基準を満たし¹⁰⁾、五大陸のがん罹患第9巻での高精度基準も14県が達成した。徐々にではあるが、がん登録情報の有用性が社会的に認められるようになり、第2期都道府県がん対策推進計画には、39都道府県で、がん罹患数・率の文言が入ることとなった¹¹⁾。

2012年には、超党派議員による法制化の動きを踏まえ、他団体に先駆け、地域がん登録全国協議会は、「地域がん登録の法制化を求める要請書」を厚生労働大臣宛に提出した。こうした関係者の思いを背景に、患者団体を筆頭に、国会議員、厚生労働省、がん登録有識者などが数十回に渡って協議を重ね、とうとう、2013年12月に、「がん登録の推進等に関する法律」が成立し¹²⁾、翌年7月の政令において、施行日が2016年1月と定められた¹³⁾。この法律の施行によって期待されているのが、がん症例の届出義務化による悉皆性の向上と、国の事業化による集計の迅速性の向上である¹⁴⁾（図2）。病院及び指定診療所は、がん患者の診断及び治療に当たって、都道府県に届出義務が課せられ（①）、47都道府県はシンククライアントシステムで国立がん研究センターに設置された単一のデータサーバに情報を入力することで（②）、県間を移動する患者を重複なく把握することが可能となる（③）。がん死亡情報は一括して厚生労働省から国立がん研究センターに提供され、届出漏れの把握と患者の予後調査に利用される（④）。こうした情報は、病院等に届出患者の予後情報として提供され医療の質の向上に役立てられる他（⑤）、国や都道府県のがん対策、がん研究にも利用される（⑥）。積極的な利用を支えるため、厳格な情報保護のルールと、不正な利用があった際の重い罰則が併せて設定されている（⑦）。

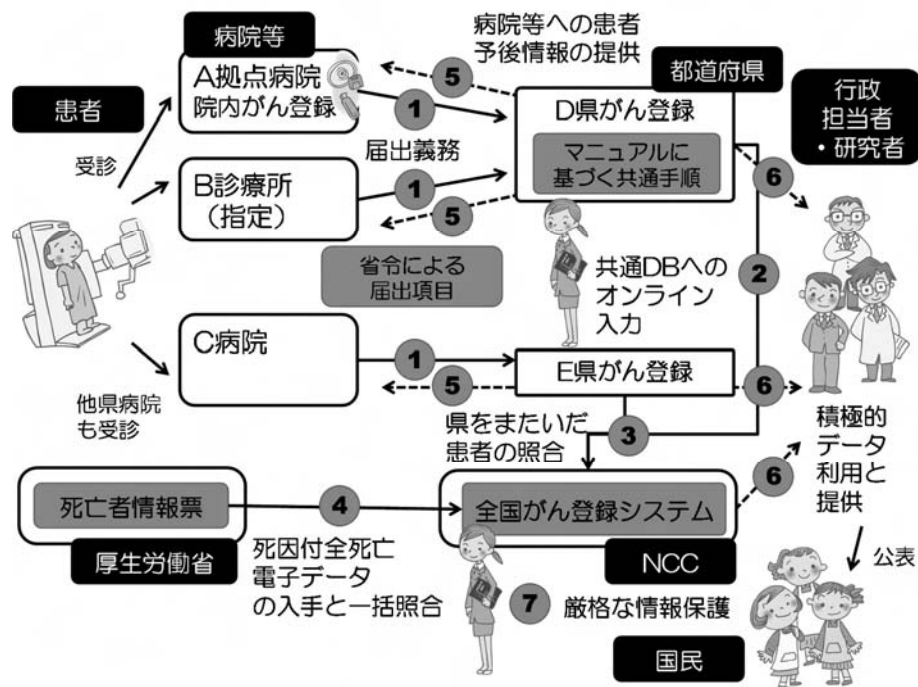


図2 全国がん登録の仕組み

五大陸のがん罹患によれば、全国規模でのがん登録ができて国は、カナダ、英国、アイルランド、北欧6カ国、東欧諸国、韓国、オーストラリア、ニュージーランド等30カ国弱である。この中で最大の人口は6400万余りの英国であることから、日本で全国がん登録が成功すれば、これまでの常識を覆す規模の事業となる。

終わりに

1975年に21万7千人と推計されたがん患者は¹⁵⁾、2016年には、年間100万人ががんと診断されるであろう。高齢化した日本社会では、がん患者数は2030年までは増え続けることが予想され¹⁶⁾、多くは合併症を抱える高齢がん患者となる。それにかかる医療費の増加も必然的に見込まれ、一刻も早くがん死亡の負担を軽減しなくてはならない。

北欧、北米の国々のがん登録は、この10年間に、更に先を進んでいる。がんモニタリングという伝統的ながん登録の利用方法のみならず、他の統計資料と有機的にリンクを行い、がん罹患をエンドポイントとする研究や、巨大な他のデータベースと組み合わせ、がん患者における社会調査が可能となっている。これまで莫大な期間と費用がかかっていた調査が比較的容易に実現し、医療の進歩と根拠に基づいたがん対策に

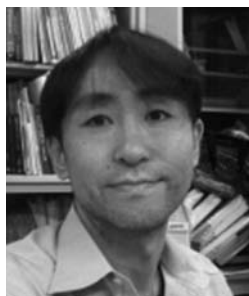
貢献している。米国の総合的がん対策のためのサイト、CANCER CONTROL P.L.A.N.E.T.では、がん登録データは現状把握のために当たり前利用できる情報源として引用されており、いかに分野を超えて介入事業で協働するか、プロジェクトを評価するか、ということに視点がシフトしている。英国のNational Cancer Intelligence Networkの活動も、がん対策の材料作りの時代は既に終わり、関係機関のパートナーシップに重点が置かれている。

1975年に開始され、2003年罹患症例で全国展開された、研究班による全国がん罹患の推計は、2015年罹患症例でその役割を終え、2016年には全国がん登録での実測値の集計にバトンを渡す。2016年罹患数が公表されるのは、2018年末を予定している。内閣府の世論調査でも、初回には数パーセントだった認知度も、2014年11月に内閣府が行った「がん対策に関する世論調査」においては、17.1%まで増加した。「行こうよ、世界。」長年の蓄積の上に、ようやく日本のがん登録の幕が上がる。

引用文献

- 1) Roder DM, Fong KM, Brown MP, Zalberg J, Wainwright CE. Realising opportunities for evidence-based cancer service delivery and

◆ Profile



松田 智大

Tomohiro Matsuda

◆ 略歴

- 学歴** 平成4年3月 学習院高等科 卒業
平成8年3月 神戸大学法学部 卒業
平成10年3月 東京大学大学院医学系研究科国際保健計画学専攻
修士課程 修了
平成13年3月 東京大学大学院医学系研究科国際保健計画学専攻
博士課程 単位取得満期退学
平成15年6月 フランス・トゥールーズ第3大学医学部疫学公衆衛生学
博士課程 修了
- 職歴** 平成13年10月 フランス・タルン県地域がん登録 (INSERM U558) 研究員
平成15年7月 国立保健医療科学院 疫学部 疫学情報室 研究員
平成18年4月 国立がん研究センターがん対策情報センター がん統計研究部
研究員 (旧 国立がんセンター予防・検診研究センター
がん情報研究部)
平成23年5月 国立がん研究センターがん対策情報センター がん統計研究部
地域がん登録室長 (現在に至る)
平成18年10月 神戸大学大学院国際協力研究科客員教授 (現在に至る)

◆ 業績

- 1) Matsuda, A., et al., Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 2007: A Study of 21 Population-based Cancer Registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Jpn J Clin Oncol*, 2013. 43(3): p. 328-36.
- 2) Saika, K. and T. Matsuda, Time trends in liver cancer mortality (1980-2008) in Japan, the USA and Europe. *Jpn J Clin Oncol*, 2012. 42(1): p. 84.
- 3) McCarthy, B.J., et al., Primary CNS germ cell tumors in Japan and the United States: an analysis of 4 tumor registries. *Neuro Oncol*, 2012. 14(9): p. 1194-200.
- 4) Matsuda, T. and K. Saika, Worldwide burden of cancer incidence in 2002 extrapolated from cancer incidence in five continents Vol. IX. *Jpn J Clin Oncol*, 2012. 42(11): p. 1111-2.
- 5) Matsuda, T. and K. Saika, Trends in liver cancer mortality rates in Japan, USA, UK, France and Korea based on the WHO mortality database. *Jpn J Clin Oncol*, 2012. 42(4): p. 360-1.
- 6) Matsuda, T., et al., Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2006: based on data from 15 population-based cancer registries in the monitoring of cancer incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol*, 2012. 42(2): p. 139-47.
- 7) Matsuda, A. and T. Matsuda, Mortality attributable to tobacco by selected countries in Asia based on the WHO Global Report. *Jpn J Clin Oncol*, 2012. 42(7): p. 659-60.
- 8) Katanoda, K., et al., Trend analysis of cancer incidence in Japan using data from selected population-based cancer registries. *Cancer Sci*, 2012. 103(2): p. 360-8.
- 9) Inoue, M., et al., Attributable causes of cancer in Japan in 2005--systematic assessment to estimate current burden of cancer attributable to known preventable risk factors in Japan. *Ann Oncol*, 2012. 23(5): p. 1362-9.
- 10) Chihara, D., et al., Decreasing trend in mortality of chronic myelogenous leukemia patients after introduction of imatinib in Japan and the U.S. *Oncologist*, 2012. 17(12): p. 1547-50.
- 11) Chihara, D., et al., Increase in incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma in non-endemic areas of Japan and the United States. *Cancer Sci*, 2012. 103(10): p. 1857-60.
- 12) Matsuda, T. and A. Matsuda, Time trends in total cancer mortality (All Sites) between 1950 and 2008 in Japan, USA and Europe based on the WHO mortality database. *Jpn J Clin Oncol*, 2011. 41(6): p. 833-4.
- 13) Matsuda, T. and A. Matsuda, Time trends in prostate cancer mortality between 1950 and 2008 in Japan, the USA and Europe based on the WHO mortality database. *Jpn J Clin Oncol*, 2011. 41(12): p. 1389.
- 14) Matsuda, T., et al., Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2005: based on data from 12 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol*, 2011. 41(1): p. 139-47.
- 15) Matsuda, T., et al., Population-based survival of cancer patients diagnosed between 1993 and 1999 in Japan: a chronological and international comparative study. *Jpn J Clin Oncol*, 2011. 41(1): p. 40-51.
- 16) Matsuda, A. and T. Matsuda, Time trends in stomach cancer mortality (1950-2008) in Japan, the USA and Europe based on the WHO mortality database. *Jpn J Clin Oncol*, 2011. 41(7): p. 932-3.

- research: linking cancer registry and administrative data in Australia. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2014 Nov;23(6):721-7. PubMed PMID: 25244252.
- 2) Okamoto N. A history of the cancer registration system in Japan. *International journal of clinical oncology*. 2008 Apr;13(2):90-6. PubMed PMID: 18463950.
 - 3) 花井彩. 地域がん登録の法制化に関するIACRの勧告. 大阪:「地域がん登録の精度向上とその効果的利用に関する研究」班, 1991.
 - 4) 花井 彩. 世界のがん登録活動と今後の方向. *癌の臨床*. 1998 1998.01;44(1):49-59. PubMed PMID: 1998117814. 日本語.
 - 5) 特定非営利活動法人地域がん登録全国協議会. がん登録が役立った例. Available from: <http://www.jacr.info/about/yakudatsu.php>.
 - 6) Cancer Incidence in Five Continents. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al., editors. Lyon: IARC; 2007.
 - 7) Chiang CJ, You SL, Chen CJ, Yang YW, Lo WC, Lai MS. Quality assessment and improvement of nationwide cancer registration system in Taiwan: a review. *Jpn J Clin Oncol*. 2015 Mar;45(3):291-6. PubMed PMID: 25601947.
 - 8) Ahn YO. [Cancer registration in Korea: the present and furtherance]. *Journal of preventive medicine and public health = Yebang Uihakhoe chi*. 2007 Jul;40(4):265-72. PubMed PMID: 17693728.
 - 9) 井岡亜希子, 西野善一, 柴田亜希子, 味木和喜子, 岡本直幸, 服部昌和, et al. 都道府県がん対策推進計画における地域がん登録資料の活用状況. *JACR MONOGRAPH*. 2009;14:77-8.
 - 10) 松田智大, 井岡亜希子, 伊藤秀美, 伊藤ゆり, 大木いずみ, 小笹晃太郎, et al. 全国がん罹患モニタリング集計 2011年罹患数・率報告. 独立行政法人 国立がん研究センターがん対策情報センター, 2015.
 - 11) 井岡亜希子. 第2期都道府県がん対策推進計画における既存資料の活用状況. 2015.
 - 12) がん登録等の推進に関する法律, 111 (2013).
 - 13) がん登録等の推進に関する法律の施行期日を定める政令, 259 (2014).
 - 14) 松田智大. 日本のがん対策の新しい動き 科学的根拠に基づいたがん対策を進めるために 全国がん登録の開始に向けて. *癌の臨床*. 2014 2014.11;60(5):567-74.
 - 15) Hanai A, Fujimoto I. Cancer incidence in Japan in 1975 and changes of epidemiological features for cancer in Osaka. National Cancer Institute monograph. 1982;62:3-7. PubMed PMID: 7167192.
 - 16) 松田智大, 雑賀公美子. 日本のがん有病数の推計. In: 祖父江友孝, 片野田耕太, 味木和喜子, 津熊秀明, 井岡亜希子, editors. *がん統計白書2012*. 東京: 篠原出版新社; 2012. p. 101-16.

あじふく図鑑



作・絵
A. K.



編集後記

■5月の連休中に自宅近くの公園へ行くと、池の上にはたくさんの鯉のぼりが泳いでいました。帰り道では最近の住宅事情を反映した屋根の下で泳ぐベランダ用の鯉のぼりを眺めながら柏餅と菖蒲を買ひ、久しぶりに季節感あふれる一日を過ごしました。(あまのじゃく)

■昨今、身近な飲み物の健康効果が次々と報告されていますが、先日も、緑茶やコーヒーの摂取量と様々な疾患の死亡リスクに関するコホート研究の結果がTVで話題となっていました。近日中に美味しい緑茶を買ひに行きたいと思います。(スー)

■久しぶりにとても驚いた事件？がありました。今号の「この人この研究」の栗田先生のお話の中に「(実際オレゴン滞在中に遭遇した日本人は1人だけ)」とありますが、それがなんと我が娘である可能性が高いということが判明したのです。娘はちょうど3年前の夏休みにオレゴンにホームステイしており、コースペイにはホストファミリーにドライブで連れて行ってもらったとのこと。(日本人の留学生に遭遇したが、それがコースペイだったかどうかは覚えていないとのことですが…) 栗田先生にその旨申し出してみたところ、ちょうどその年頃の女の子がホストファミリーとドライブに来ていたとのこと、証拠となるものは何ひとつないのですが、どうやらその可能性が高いということに…。「世界は広いが世間は狭い」と痛切に感じました。(SNM48)

一般財団法人 国際医学情報センター サービスのご案内

(一財) 国際医学情報センターは慶應義塾大学医学情報センター（北里記念医学図書館）を母体として昭和47年に発足した財団です。医・薬学分野の研究・臨床・教育を情報面でサポートするために国内外の医・薬学情報を的確に収集・分析し、迅速に提供することを目的としています。

医学・薬学を中心とした科学技術、学会・研究会、医薬品の副作用などの専門情報を収集し企業や、病院・研究機関へ提供しています。またインターネットなどを通じて一般の方にもわかりやすい、がん、疫学に関する情報を提供しています。昨今では医薬品、医療機器に関する安全性情報の提供も充実させております。また、学会事務代行サービスや診療ガイドライン作成支援、EBM支援なども行っております。

ファーマコビジランスサービス

■ 受託安全確保業務

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

■ Medical Device Alert

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

■ SELIMIC Web

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

■ SELIMIC Web Alert

大衆薬(OTC)のGVPI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、社内資料や資料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