あいみっく

40(1)　2019

CONTENTS

Editorial

医療型短期入所施設「もみじの家」：
なぜ、国立高度専門医療研究センターが開設したのか？…… 賀藤　均　1　(1)

シリーズ AIと医療 4
説明可能な人工知能技術の動向 …… 川村 隆浩　2　(2)

シリーズ21世紀の健康とは？ 2
健康の社会的決定要因（SDH）…… 尾島 俊之　7　(7)

医学統計学シリーズ　第48回
Cochrane risk of bias tool v.2.0について …… 森實 敏夫　12（12）

「この人・この研究」
第41回　小田 賢幸先生 …… 18（18）

連載　回想録　私の仕事1 …… 藤井 信栄　21（21）

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

あいみっく　Vol.40-1

発行日　2019 年 2 月 19 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
皆川雅子、荒居美香、高徳みゆき、小林恵美菜、藤嶋阿里子、逸見麻理子、糸川麻由

ISSN　0386-4502

発行所　一般財団法人国際医学情報センター
〒160-0016　東京都新宿区信濃町 35 番地 信濃町煉瓦館
TEL 03-5361-7093 / FAX03-5361-7091　E-mail henshu@imic.or.jp
（大阪分室）
〒541-0046　大阪市中央区平野町2丁目2番13号　マルイト堺筋ビル 10階
TEL 06-6203-6646 / FAX 06-6203-6676

EDITORIAL

医療型短期入所施設「もみじの家」：
なぜ、国立高度専門医療研究センターが開設したのか？

国立成育医療研究センター病院長
賀藤　均

医学の発達によって、わが国では超高齢化となり、認知症・介護がマスコミの話題にならない日はない。ただ、「超高齢化」は成人のみで起こったのではなく、小児でも起こった。この30年間に小児慢性特定疾病の死亡率は約1/3に減少し、新生児死亡率は世界で最も低く1/2以下となった。超低出生体重児の生存率も大きく改善した。国立成育医療研究センター（成育）は、日本で最初に小児ICUを立ち上げ、断らない小児救命救急医療を行い、全ての新生児外科疾患にも対応するNICUを設置し、重症な子ども達を救命してきた。結果、救命できたが、障害を残し治療の継続が必要な子どもが増えたことも事実である。急性期病院の成育では長期の入院は困難であり、在宅医療を勧めざるを得なかった。退院時に、「救命できたが障害が残った子どもの在宅ケアを行う両親の苦悩」をみるスタッフの「複雑な思い」が大きくなってきた。子どもの在宅ケアを行うのは20代、30代の母親で、今までのキャリアを捨て仕事を辞める。彼女らはまともな睡眠もとれず、いつ終わるともない介護の毎日となる。兄弟も負担が生じる。家族は次第に地域から孤立していく。しかし、最近まで日本社会は彼らの存在に気づいていなかった。

成育は、在宅の重い病気を持つ子ども（医療的ケア児）と家族のため、2016年4月に保育・介護・医療を行う今までにない形の医療型短期入所施設「もみじの家」を開設した。建設・運営費用の全額は民間からの寄付で賄った。この事で、日本では新しい概念の施設とシステムを具現化したことによる効果が派生した。言葉・概念ではなく、五感で認識できる「新概念」が出現したことで、各地で私たちと同様の思いを抱いていた人達の目標が具体化したこと、今まで関心のなかったマスコミにとって理解しやすい日本社会の矛盾を指摘できたことである。「医療的ケア児」は今や普通の日本語となった。

他方、もみじの家は新たな問題を浮き彫りにした。目を離すことができない「動ける」重症心身障害（以下重心）児や人工呼吸器を装着した児を一時的にでも預かってくれる施設がほとんどないことである。理由は「手間がかかりすぎる、危険すぎる」である。重心児（者）の重症度分類は大島分類に依り、行政も用いている。しかし、IQ・運動能力が低いほど重症とする大島分類の提唱は1971年のため、以降に問題化した「動ける重心児」である重症自閉症スペクトラム、人工呼吸器管理されたIQ正常の子ども達は想定外となっている。もみじの家では、これらの子ども達も受け入れている。

もみじの家のミッションは、同様の施設を全国に広めることである。そのためには、もみじの家の運営が赤字にならないことを実証しなければならない。多方面の方々のご協力をいただきながら、そう遠くない将来にはこのミッションを達成したい。それは日本社会の優しさの証でもあろう。

SERIES AIと医療 04

説明可能な人工知能技術の動向

川村 隆浩
Takahiro Kawamura
国立研究開発法人科学技術振興機構 情報企画部 主任調査員

1. 背景

近年、深層学習を中心にAI技術への関心が高まっている。近い将来にはさまざまな社会システムにAIが組込まれるようになると期待される。いずれは人の手を離れてシステム自身に決定的な判断を任せるようにもなるだろう。しかし、安全・安心に社会の中でAIを活用していくためには、AIによるシステムが正しく動作しているかを確認する必要がある。AI技術の全てがそうであるわけではないが、深層学習などの機械学習技術は判断や予測のプロセスがブラックボックスであり、結論に至った理由を人間は理解できていない。そのため昨今、AIシステムが結論に至った理由を説明できる性質、説明性（explainability）または解釈性（interpretability）を有するAI技術が注目されている。本稿では以下、説明性と称するが、これは例えばAIによる自動運転車が事故を起こした際に何が原因で事故に至ったかを理解するために重要な技術である。

そのため、AIの説明性には社会的な要請もある。総務省は2018年にAI利用の推進とそれに伴うリスク抑制のためAI利活用原則案（10原則）を作成した。これは国内外での議論を喚起するためのものであり、規制ではないが、（9）透明性の原則では「AIサービスプロバイダ及びビジネス利用者は、AIシステム又はAIサービスの入出力の検証可能性及び判断結果の説明可能性に留意する。」や、（10）アカウンタビリティ（説明責任）の原則では「AIサービスプロバイダ及びビジネス利用者は、消費者的利用者及び間接利用者を含むステークホルダに対しアカウンタビリティを果たすよう努める。」ことが規定されている。欧州においても、2018年5月に施行された一般データ保護規制（General Data Protection Regulation：GDPR）の第22条にて、データに基づく意思決定においてはユーザの権利を保護し、適切な介入を保証する責任をサービス提供者に課している[1]。

これらを受けて2016年以降、AIやニューラルネットワークに関するトップカンファレンスであるIJCAIやAAAI、NIPS, ICMLなどにおいて説明性をキーワードとし、AIモデルの性質の解明に関する論文やワークショップが顕著に増加している[2]。

筆者は科学技術振興機構 研究開発戦略センター（CRDS）において、今後、我が国が取り組むべきAIおよびソフトウェア技術における研究開発課題をまとめた戦略プロポーザル[3]を執筆した経緯から、主に米国におけるAIの説明性への取り組みを中心に、関連する話題としてAIの品質保証と公平性、および国内での取り組みについて紹介する。

2. AIの説明性に関する取り組み

米国国防高等研究計画局（Defense Advanced Research Projects Agency、以下DARPA）では現在のAI技術を第3の波と位置付け、AI Next Campaignを展開している。この中で、AIシステムのロバスト性や信頼性の向上、セキュリティやリジリエンスなどと並んで、説明可能なAI（eXplainable Artificial Intelligence, 以下XAI）への研究開発投資プロジェクト（https://www.darpa.mil/program/explainable-artificial-intelligence）が推進されている。

DARPA XAIは、今後現れるであろうAI、特に機械学習に基づく“AIパートナー”を人間の兵士が理解し、信頼し、管理することを目指したプロジェクトであり、高度な学習機能を維持しながら従来よりも説明可能なモデルを生成する機械学習技術を開発している。同時に、最新のインタフェースおよび人間と計算機とのインタラクション技術によってモデルをエンドユーザーが理解可能で有用な説明に翻訳する。また、説明可能なAIモデルと人間へのインタフェースとの統合も初めから企図されている。具体的には、DARPAのミッションに対応する2つのタスク、Data Analytics（機密情報分析）とAutonomy（自律システム）を設定している（図1参照）。Data Analyticsタスクは技術的にはマルチメディアデータの分類問題であり、映像からターゲットを自動的に識別する際に人間の分析官に対して判断根拠を説明する。Autonomyタスクはドローンやロボットなど自律システムの強化学習問題であり、自動パイロットを行う際に人間の操作者に対してどういう状況でどういう理由で次の行動を決定したかを説明する。なお、DARPA XAIは軍事的意味合いが強いが、インターネットの例にあるようにDARPAで開発さ

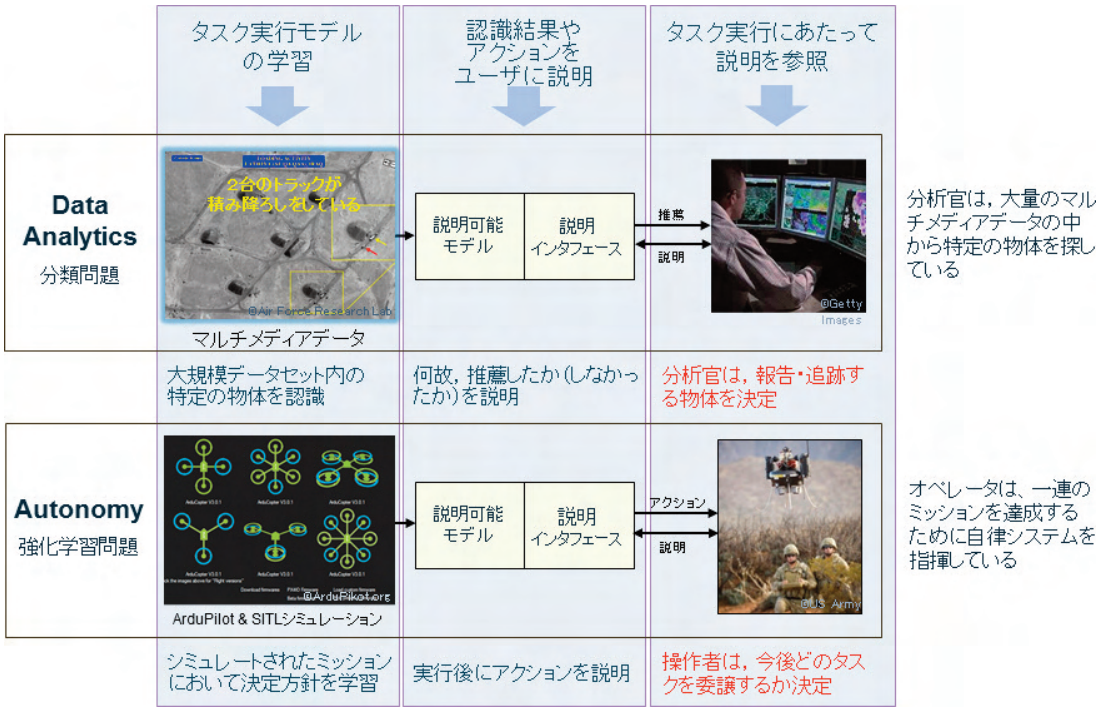


図 1　チャレンジタスクの概要（図は DARPA XAI プロジェクト資料より抜粋。筆者訳）

れた技術は当初より商用化も想定されている。また、XAIという言葉自体は既に一般的な研究課題として認知されている。

2-1．AIにおける説明とは

ここで、何を以って説明とするのか、疑問に思われるだろう。説明の方法自体も現在、研究の対象とされているが、主にはシステムの出力や特徴を人間が解釈できる意味情報に繋げることを意図している。例えば、DARPA XAIでは以下の3つの説明方法を示している。前2者が内包的、後の1つが外延的な説明であると言える。

Deep Explanation

昨今、注目されている深層学習等のニューラルネットワークを用いた機械学習技術は、大量データによる学習の結果、それぞれのエッジの重みが調整された大規模ネットワークとしてモデルが生成される。そのため、人間がモデルの意味を理解することは難しく、典型的なブラックボックスAIとなっている。そこで、学習データにおけるどの特徴が認識や予測といった判断に影響を及ぼしたのか、あるいはネットワーク内のどの部分が判断に貢献したのかを提示する手法が盛んに研究されている。例えば、画像認識システムにおいて認識結果の根拠として、画像中のどの部分に着目したのかを強調表示するといった方法である（敵と判断した根拠として銃の輪郭を強調表示する、など）。他にも、画像を部分毎に個別に学習させて合成させるといった研究もある。どの特徴が判断に効いているのかを示すだけでも分析官の判断を助ける意味では説明足り得るものである。

Interpretable Models

ニューラルネットワーク以外にも機械学習にはさまざまな方法があり、全ての機械学習方法がブラックボックスというわけではない。例えば、ランダムフォレストやベイジアンネットワーク、統計的関係学習法においては学習結果であるネットワーク内のノードの意味やそれらの関係を捉えやすく、構築されたモデルは人間にも理解しやすい。そこで、これらの本質的に説明性の高い方法を用いて精度を向上させるアプローチもある。

Model Induction

その他に、モデルに依存せず、入出力をより簡単で解析可能なモデルで再現する手法も検討されている。主にブラックボックス型の機械学習モデルの入出力の振る舞いをより説明性の高いモデルで近似するものであり、画像に対する説明（キャプション）生成などが挙げられる。

2-2．説明のインタフェース

同時に、DARPA XAIではユーザが理解可能な形に翻訳するインタフェース、ユーザとのインタラクションの開発もプロジェクトに含まれている。AIシステムの動作を人間に理解し易く提示するために、これらが重要なことは言うまでもないが、あらゆる場面・用途において有効な説明方法は存在しない。また、同じ説明を受けても人によって受け取り方は異なるかもしれない。そのため、AIシステムを使う人間（利用者や運用者）もシステムに含めた上で全体として設計することが求められている。昨今、機械学習の分野では、Human-in-the-loopまたはHuman Computationと呼

ばれる人間参加型の枠組みが注目されている。AI側で大部分の作業を自動化する一方で、AIが不得意な作業の一部を人間が補完する仕組みを体系化したものである。例えば、AIでは判別が困難な画像データへの人間によるラベル付けは出力の補正であると同時に次の学習時の教師データとなり、モデル構築を効率化することができる。現状では主に出力精度の改善のために行われているものだが、出力の説明に関しても同様のアプローチによるユーザエクスペリエンス（ユーザがサービスを利用して獲得できる体験）改善は大いに考えられる。

更に、既存の心理学的な定理を拡張し、説明の効果を予測するための計算可能な“説明の定理”を開発することもプロジェクトに含まれている（ここで論理的または哲学的な説明ではなく、心理学な説明を重視している点は注目に値する）。具体的な方法は示されていないが、例やアナロジーによる説明、可視化、言語理解、ダイアログの活用など最新のインタフェース、インタラクション技術と認知心理学を先の説明方法と融合することによって、理解可能な説明を提示できるようになると強く主張されている。

2-3．プロジェクトの進捗

現在、説明可能モデルと説明インタフェースには11チームが、説明の心理学には1チームが取り組んでいる。実施機関は2017年～2021年の5年間であり、予算規模はそれぞれ11.09M$（FY2017），18.45M$（FY2018），22.00M$（FY2019）となっている。チームあたりの予算規模は年間800K～2M$である。例えば、カリフォルニア大学バークレー校らのチームは深層学習を用いて自動運転時におけるAI判断の説明をヒートマップで視覚的に示す研究を進めている（Deep Explanation に相当）。一方で、Charles River Analyticsがマサチューセッツ大学らと組んだチームは、AIシステムの学習データと出力の関係から人間が理解できる説明を生成するための因果関係モデルの構築を進めている（Model Inductionに相当）。

スケジュールでは、2018年10月にPhase1: Technology Demonstrationの評価（Eval1）が行われており、2019年早々にも結果が公表されることが期待される（本稿執筆時点の2018年12月時点では公開されていない）。プロジェクトの評価に関しては、現在の機械学習技術においては精度と説明性にトレードオフがあることを明言しており、両者を測定するとしている。また、説明性は心理学的にアプローチされているため、説明の効果測定ではその明快さや有用性に関するユーザの満足度をレーティングするとある。今後、Phase2: Comparative Evaluationでは各チームが独創的な問題を設定し、2019年秋、2020年秋にそれぞれEval2、Eval3が予定されている。プロジェクトチームは外部の評価者と相談しながら評価方法と評価指標を決め、説明の心理学のチームもアドバイスすることが求められている。最終成果物はオープンにされる予定である。なお、プログラムマネージャであるDavid Gunning氏は、計算機科学と認知心理学の修士号を持つ人物である。

3．AIの品質保証や公平性への取り組み

DARPA XAIではAIシステムの動作理由（説明）を知ることができれば正しく動いているかどうかは人間が判断できるという考え方からか、品質保証という観点は出てこない。公平性についても触れられていない。しかし、冒頭で述べたAIの社会実装において本来求められているものは説明自体ではなく、安心と安全である。また、説明は心理学の側面からアプローチされているため、穿った見方をすれば、どれだけ分かった気にさせるかという取り組みとも言える。そこで、AIに

川村 隆浩
Takahiro Kawamura

Profile

略歴

1994 年早稲田大学大学院理工学研究科 修士課程修了
2001-2002 年米国カーネギー・メロン大学ロボット工学研究所 客員研究員兼任
2003 年より電気通信大学大学院情報システム学研究科 客員准教授兼任
2007 年より大阪大学大学院工学研究科 非常勤講師兼任
2015 年より国立研究開発法人科学技術振興機構情報分析室 主任調査員 現在に至る
2018 年より法政大学理工学部 非常勤講師兼任
博士（工学）
2012 年セマンティック技術に関するトップカンファレンス ISWC にて 10-Year Award 受賞
2013 年人工知能学会研究会優秀賞受賞．同学会の理事、代議員等を歴任
AI 技術の社会実装、特に社会・環境・Web 上における非構造化データからの知識抽出とナレッジグラフ構築、およびその分析・活用に関する研究・開発に従事

よる自動運転などに取り組んでいる産業界や学術関係者はAI、特に機械学習の品質に関する理論やテスト手法に関する研究も盛んに行っている[4]。

具体的には、機械学習の品質を左右するのは学習用データであるため、如何に良い（カバレッジが広くパターン数が多い）学習データを作成するかなどが検討されている。例えば、シミュレーションによる学習データ生成では、Waymo（Googleの自動運転に関する子会社）の取り組みが有名である。2018年10月にWaymoは同社の自動運転車が米国内の公道を競合他社よりも圧倒的に多い1000万マイル（約1600万キロ）走行したことを発表し話題になったが、実世界の状況をシミュレーションで生成した仮想空間内では既に70億マイルに達していると言われる。シミュレーションを併用することで現実には滅多に起こり得ない場面も再現し、学習、テストすることができる。また、メタモルフィックテスティングという手法では、入力の変化と出力の変化の関係性に基づいて、既存の学習データから多数の学習データを自動的生成する。更に、サーチベースドテスティングでは、抽象化されたヒューリスティックを用いて生成したい学習データのスコア値を最大化するよう学習データを自動調整する。今後、AIを含むシステム開発の現場においては（AIを学習させる）開発部門と検査部門とがデータ作成を競い合うようになるのではないかと考えられる。

また、2016年には米マイクロソフト社の会話型AIシステムが差別的発言をしたことで話題となった。一般に機械学習では平均的な損失を最小化するため、マイノリティを無視してもマジョリティ（の精度）を重視してモデルが構築される。そのため、現代社会における公平性の考え方（アファーマティブアクションのような）を導入するには、やはり“良い”学習データを用意することが必要である。具体的には、不公平さの防止と検出という2つのタスクを中心に研究されている。“良い”データに差別や偏見を含めないことは言うまでもないが、センシティブな属性の扱いも問題である。単純に人種や性別等に関する情報を除いたとしても、それらと相関の高い情報が含まれていれば結果的に不公平な結果を出してしまう可能性があるからである。しかも、現実のデータと異なる分布を持つデータで学習させれば、実運用時の精度が低下するため、精度と公平性はトレードオフの関係を持つこともある。そのため、システムの目的に合わせたさまざまな検討が今後必要である。

4．日本での取り組み

筆者らは2017年3月より説明性の高いAI技術に関する研究開発の促進を目的に、ナレッジグラフをベースとした推論・推定に関する国内チャレンジを企画、運営している[5]。ナレッジグラフとは、様々な知識・データをグラフ構造で整理したデータベースである。これまで機械学習を中心にAI技術を述べてきたが、現実には機械学習技術だけでシステムが構築されることはなく、それが既存システムに組み込まれたAI応用システムが全体として動作することになる。例えば自動運転を考えた場合、フロントカメラやレーダーから得られたセンサーデータに基づいて機械学習・推定する技術を用いて自車周囲の状況を認識することが必要だが、交通ルールや自動車の運転操作自体は事前に定義された知識やプログラムであり、最終的には両者を統合した知識・データに基づいて運転操作がなされる。この統合された知識・データをナレッジグラフとして表し、データセットとすることで帰納的な機械学習技術と従来の演繹的な知識活用とを融合した説明性の高いAI技術が開発できると考えている。

1回目となった2018年度は、シャーロック・ホームズの短編小説「まだらのひも」を題材とし、事件や背景、人物像をデータ化したナレッジグラフに基づいて事件の犯人を正しく突き止め、その理由（証拠やトリックなど）を説明するチャレンジを実施した。推理小説とした理由は、推理するにあたって演繹的な思考や手続き的な処理が必要なことは言うまでもないが、不確実な情報を確率的に扱ったり、証拠写真を画像認識するなど機械学習技術も入れないと解けないためである。また元来、推理小説は読者が納得しないと小説として成立しないという人間に対する説明性を有している。本チャレンジに関する関心は高く、事前に複数回行ったチャレンジ説明会には技術ベンチャーのIT技術者やAI以外の研究者など200名程に参加いただき活発な議論が行われた。また、2018年10月末の〆切までに大学、企業から多くの応募をいただき、機械学習を用いたものから、述語論理による推論、それらの組み合わせなどさまざまなアプローチが提案された。受賞作品の詳細等、本チャレンジについてはWebサイト（http://challenge.knowledge-graph.jp/）にて公開している。今後はチャレンジの国際化も進めていきたい。

5．おわりに

本稿では、DARPA XAIプロジェクトにおける説明可能モデルや説明のためのインタフェース開発を通してAIの説明性に関する取り組みの現状を紹介した。また、産業応用において欠かせないAIの品質保証と公平性について問題点と考え方を明らかにし、最後に機械学習を含むシステム全体として説明可能なAI技術を構築するための筆者らの取り組みを紹介した。なお現在、これらはAI分野のみならず、ソフトウェア工学やシステム工学の分野を巻き込んで非常にホットな研究開発テーマとなっており、本稿はあくまで執筆時点での一端を紹介したに留まることをお断りしておきたい。

参考文献

1) 松下 外: GDPRにおける人工知能(AI)の取扱いについて(2), イノベンティア, https://innoventier.com/archives/2018/08/6753 (accessed: 2018.12.12)
2) 原 聡: 私のブックマーク「機械学習における解釈性（Interpretability in Machine Learning）」、人工知能学会, https://www.ai-gakkai.or.jp/my-bookmark_vol33-no3/ (accessed: 2018.12.12)
3) AI応用システムの安全性・信頼性を確保する新世代ソフトウェア工学の確立, 国立研究開発法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター(CRDS-FY2018-SP-03) , ISBN978-4-88890-615-9 (2018)
4) 日本ソフトウェア科学会 機械学習工学研究会, https://sites.google.com/view/sig-mlse (accessed: 2018.12.12)
5) 川村 隆浩, 江上 周作, 長野 伸一, 大向 一輝, 森田 武史, 山本 泰智, 古崎 晃司: 第1回ナレッジグラフ推論チャレンジ2018, 第32回人工知能学会全国大会, 1F1-01 (2018)

健康の社会的決定要因（SDH）

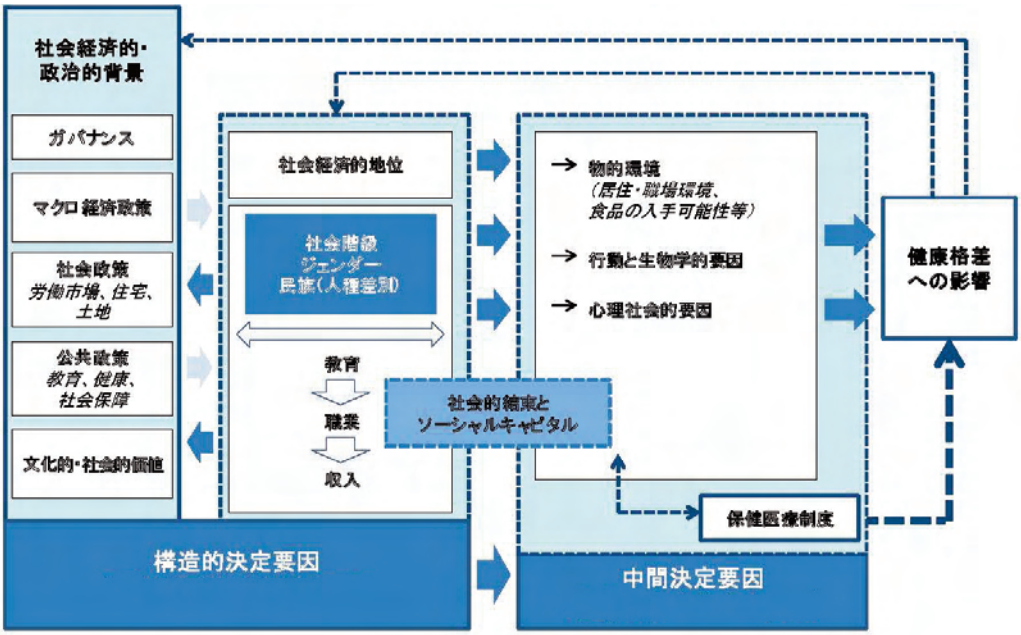
尾島 俊之
Toshiyuki Ojima
浜松医科大学健康社会医学講座

1．健康の社会的決定要因とは？

健康を左右する要因として、生活習慣、免疫、年齢、性別、遺伝子などの個人要因、また病原体や環境汚染などの環境要因がある。これまで、感染症対策、公害対策、非感染性疾患対策などがとられてきており、多くの国で平均寿命が延伸するなど成果を上げてきた。一方で、生活習慣改善の指導を行おうとしても、参加者が一部の健康に関心のある人に偏ってしまったり、継続的な保健指導により生活習慣が改善しても、指導期間が終了すると元に戻ってしまったりなど、苦戦している状況である。そこで、2012年から開始されている国の健康づくり計画である健康日本21（第二次）において、国際的にも注目されるようになってきた健康の社会的決定要因（Social Determinants of Health, SDH）への対策が重視され、健康格差の縮小や、社会環境の質の向上が今後の健康づくりの柱として記載されるようになった。

健康の社会的決定要因とは、人々の健康状態を規定する経済的、社会的条件のことである。図は健康日本21（第二次）の推進に関する参考資料[1]に記載されている健康の社会的決定要因に関する概念的枠組みを一部改変したものである。具体的な内容としては、教育、職業、収入、また後述するソーシャルキャピタルなどが重要である。

健康の社会的決定要因の概念が導入されたポイントは、健康を守るために個人の努力だけでは限界があるという点である。カナダ政府による寓話[2]が、健康の社会的決定要因の重要性を説明する端的な例としてよく引用される。



（資料： WHO (2010), A conceptual framework for action on the social determinants of health）
（次期国民健康づくり運動プラン策定専門委員会　仮訳）

図１　健康の社会的決定要因に関する概念的枠組み

「ジェイソン君はどうして入院してしまったの？」
それは、足にばい菌が入ってしまったからよ。
「どうして、足にばい菌が入ってしまったの？」
それは、足を切ってしまって、そこからばい菌が入ったのよ。
「どうして、足を切ってしまったの？」
それは、アパートの隣のゴミ捨て場で遊んでいたんだけど、そこには尖った鉄くずがあって、そこで転んでしまったからなの。
「どうして、ゴミ捨て場で遊んでいたの？」
それは、アパートがそんな場所ばかりのところにあって、子ども達はみんな面倒をみる人がいなくてそこで遊んでいるからなの。
「どうして、ジェイソン君はそういうところに住んでいるの？」
それは、ジェイソン君のうちはお金の余裕がなくて、もっといいところには住めなかったからなの。
「どうして、ジェイソン君のうちはお金の余裕がないの？」
それは、お父さんは仕事がなくて、お母さんは病気だからなの。
「どうして、お父さんは仕事がないの？」
それは、お父さんはきちんと学校に行けていなくて、それで仕事がみつけられないの。
「どうして・・・？」

（文献2から執筆者訳）

ジェイソン君がケガをして入院してしまった原因の原因を探っていくと、ジェイソン君のお父さんが子どもの時に、きちんと教育を受けられる環境になかったというところまでつながるという寓話なのである。

2．健康の社会的決定要因の歴史

健康の社会的決定要因が日本で広く注目されるようになったのは最近であるが、その歴史は古い。マキューンは、イギリスにおける1700年代からの死亡率の減少を検討して、経済的・社会的要因の改善が最も貢献していると報告した[3,4]。カナダ保健省が1974年に出したラロンド報告では、健康には生物学的要因だけでなく、環境、生活習慣、医療へのアクセスも重要であることが述べられている[5]。日本の健康日本21策定にあたって参考としたアメリカの取り組みの原点である、Healthy People 公衆衛生長官報告（Surgeon General's Report）の最初のものが1979年に出され、同様のことを考慮した健康づくりの重要性が示された[6]。一方で、1980年にはイギリスからブラックレポートが出され、社会階層による健康格差が指摘された[7]。1986年にはWHO（世界保健機関）の国際会議が開催され、ヘルスプロモーション（Health Promotion、健康づくり）に関するオタワ憲章が採択された[8]。そこでは、健康を支援する環境づくりなどが強調されている。その後、1992年にヘルスプロモーションを21世紀へと誘うジャカルタ宣言がWHOから発表され、ヘルスプロモーションにより健康に由来する不平等を縮小できることが唱われている。

1998年にThe Solid Facts[9]が、1999年にSocial Determinants of Health[10]が発行され、「健康の社会的決定要因」という言葉を前面にだして、その重要性がまとめられた。ヘルスプロモーションも、健康の社会的決定要因も、人々の健康を保持増進させるためには環境の整備を重視していることは共通であり、それらの概念はほぼオーバーラップしているが、健康の社会的決定要因という言葉を使う場合には、健康格差に関する問題意識が高い。2008年にはWHOから健康の

尾島 俊之
Toshiyuki Ojima

Profile

略歴

1987年自治医科大学卒業。名古屋掖済会病院、国保東栄病院、愛知県設楽保健所長、自治医科大学公衆衛生学（途中、米国Univesity of California, Los Angeles, School of Public Health留学）を経て、2006年より現職。専門は疫学・公衆衛生学全般で、研究テーマは健康の社会的決定要因の他、健康寿命、災害保健、介護予防、母子保健など。これまでに、厚生労働科学研究「健康の社会的決定要因に関する研究」研究代表者、医療科学研究所「SDHプロジェクト」メンバーなど。現在、日本混合研究法学会、東海公衆衛生学会理事長、日本疫学会、日本循環器病予防学会理事、厚生労働省健康寿命のあり方に関する有識者会議、国民健康・栄養調査企画解析検討会構成員など。

社会的決定要因専門委員会報告書[11]が発行され、健康の社会的決定要因への対応が提言された。そこでは、(1) 日常生活の環境条件の改善、(2) 力、金、資源の分配の不平等への対策、(3) 問題の測定と理解、活動の評価の3つを柱に今後行うべきことがまとめられている。

3．ソーシャルキャピタル

健康の社会的決定要因の中で、最近、特に注目されるようになっているのは社会環境としてのソーシャルキャピタルである。アメリカの政治学者であるロバート・パットナムは「協調的な諸活動を活発にすることによって社会の効率性を改善できる、信頼、規範、ネットワークといった、社会組織の特徴」と定義している。この定義は、健康日本21（第二次）[1]において日本語で紹介され、最もよく知られている定義であるが、その他に、種々の研究者によっていろいろな定義が行われている。絆や、地域力と概ね同義である。また、おせっかいも、ソーシャルキャピタルに近いのではないかと個人的に考えている。日本語で「社会関係資本」という言葉もあるが、最近はカタカナで使うことが多い。健康日本21（第二次）では、今後の健康づくり政策の柱の一つとして、「健康を支え、守るための社会環境の整備」を掲げており、その具体策の一つとして、ソーシャルキャピタルの向上が重要であるとし、地域のつながりの強化に関する目標値を示している。地域の現場では、高齢者のサロン活動や、健康づくり推進委員などの地区組織活動の活性化により介護予防や健康づくりが進むように取り組みが行われている。

ソーシャルキャピタルの概念は19世紀から存在し、1899年にデューイが「学校と社会」においてこの言葉を使用している[12]。2000年に前述のパットナムが「孤独なボウリング」[13]を出版してベストセラーとなり、広く知られるようになった。また、同年に出版されたバークマンとカワチによる世界で初めての社会疫学の教科書[14]で、ソーシャルキャピタルが高い地域は健康状態が良好である関連があることが示され、健康分野においても注目されるようになった。その後、日本においても2003年に内閣府から「ソーシャル・キャピタル：豊かな人間関係と市民活動の好循環を求めて」[15]が発行され、前述の健康日本21（第二次）で取り上げられることに至った。

なお、ソーシャルキャピタルは健康に良いことが多い一方で、負の側面も持っていることが知られている。ポルテス[16]は、(1) 部外者の排除、(2) 行事参加や役割などの過度の要求、(3) 個人の自由の制限、(4) 仲間の間での悪い習慣という点を指摘しており、これらの負の側面が大きくならないように留意しながら、ソーシャルキャピタルを醸成していくことが望まれる。

4．健康格差対策

健康の社会的決定要因に対する日本における実際の対策について、私も参画した医療科学研究所の健康の社会的決定要因プロジェクトにより図2に示す「健康格差対策の7原則」[17]がまとめられている。この中から若干の紹介をしたい。

「配慮ある普遍的対策」とは、図3に示すように全ての人を対象にした施策を基本にしつつ、社会的に不利な人にはより手厚い支援を行うというものである。健康格差対策を考えるときに、一定の要支援ラインを決めて、そこに到達しない人に支援を行うという考え方もありえる。しかし、そうするとそれらの支援を受けることが烙印（スティグマ）となったり、社会から差別意識を持たれたりなど、うまくいかないことも多

図2　健康格差対策の7原則

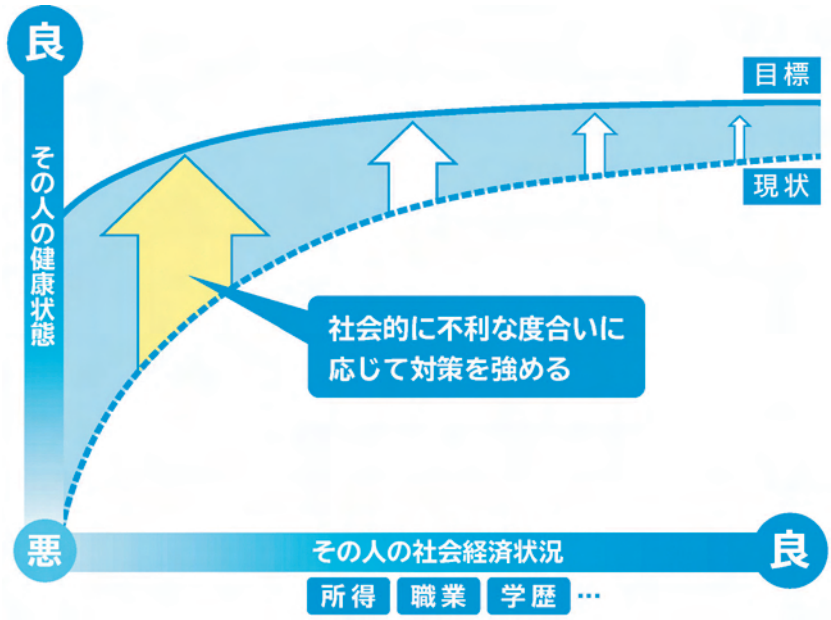


図 3　配慮ある普遍的対策

く、このような考え方重要なのである。日本の医療制度は、このような視点からみると理想に近い形となっている。まず、国民皆保険制度により全ての人を対象とした施策がベースにある。一方で、生活保護や無料低額診療事業などにより低所得者への支援がある。さらに、高額療養費制度により高額な医療費が必要となった場合に所得を考慮して自己負担が軽減される仕組みがある。生活習慣対策を始めとしたその他の保健予防活動についても、このように複数の事業を組み合わせることにより、配慮ある普遍的対策の理念にそった支援が行われることが望まれる。

もうひとつの重要な原則は「ライフコース」である。低出生体重児で生まれた場合に、成人期になってからの糖尿病のリスクが高まることが知られている。また、子どものときの経済状態が高齢期の抑うつ度と関連しているという報告もある。成人期や高齢期の健康を確保するためには、ライフコース、すなわち生涯を通じた子どものときからの健康づくりの視点が重要なのである。日本人が平均寿命を始めとした健康指標が世界のトップクラスである理由としては、義務教育や母子保健施策の充実があると考えられる。健康に配慮した学校給食が提供され、また調理実習を含めた食育や保健教育が全ての子どもにしっかりと提供されている国は多くないと考えられる。また、母子健康手帳を始めとした体系的な母子保健対策は世界の多くの国で参考にされている。

所得と健康の関連は、図3のように直線関係ではなく、上に凸の曲線の関係である。低所得者では、所得が少し向上することで健康状態はかなり改善し、一方で、高所得者では、所得の変化のよる健康状態の変化は少ない。そのような関係から、カワチ[18]によると、平均所得が等しい2つの地域を比べたときに、格差の小さい地域の方が地域全体の健康指標は良好となる。また、アメリカにおいては、格差の拡大により治安の問題が生じており、高所得者で柵に囲まれたエリアの中で生活している人がいる。そうすると、自由に外を歩くことも難しく、いつ人に襲われるかという不安を持ちながら生活することになり、高所得者にとっても健康に対する障害となっている。現在、日本の多くの地域が、健康寿命日本一を掲げて取り組んでいるが、地域の健康指標を向上させようと思った場合に、高所得者や健康に関心のある人のみの健康状態を向上させても限界があり、健康格差を縮小させて全ての人の健康状態を向上させる取り組みが重要になる。なお、健康格差対策のより具体的な取り組みやコツについては、健康格差対策の進め方[19]、健康格差社会への処方箋[20]などに詳しく記載されている。

5．まとめ

健康を確保するためには、ひとりひとりの努力が重要である一方で、個人の努力だけでは限界があり、社会全体として環境を整え、健康格差を縮小していく必要がある。また、最先端の研究は重要である一方で、持続可能な財政状況を考慮しつつ、その成果が全ての人に恩恵をもたらすように社会実装していく必要がある。より健康的で、より幸せな社会になるように、様々な分野の関係者が、知恵を出し合いながら協働していくことが重要である。

文献

1) 厚生労働省．健康日本21（第二次）の推進に関する参考資料．2012．
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkounippon21.html
2) Government of Canada. What Makes Canadians Healthy or Unhealthy?
https://www.canada.ca/en/public-health/services/health-promotion/population-health/what-determines-health/what-makes-canadians-healthy-unhealthy.html
3) McKeown T, Brown RG. Medical Evidence Related to English Population Changes in the Eighteenth Century. Population Studies. 1955; 9 (2): 119–141.
4) McKeown T, Record RG. Reasons for the Decline of Mortality in England and Wales during the Nineteenth Century. Population Studies. 1962; 16 (2): 94–122.
5) Lalonde M. A New Perspective on the Health of Canadians. A Working Document. Ottawa: Government of Canada, 1974.
6) Healthy People: The Surgeon General's Report on Health Promotion and Disease Prevention. 1979.
https://profiles.nlm.nih.gov/NN/B/B/G/K/
7) Report of a research working group. Inequalities in Health (The Black Report 1980). Department of Health and Social Security, United Kingdom, 1980.
https://www.sochealth.co.uk/national-health-service/public-health-and-wellbeing/poverty-and-inequality/the-black-report-1980/
8) The Ottawa Charter for Health Promotion. WHO, 1986.
https://www.who.int/healthpromotion/conferences/previous/ottawa/en/
9) Wilkinson R, Marmot M, ed. The Solid Facts: Social Determinants of Health. WHO Regional Office for Europe, 1998.
http://apps.who.int/iris/handle/10665/108082（＝高野健人監修・監訳．健康の社会的決定要因：確かな事実の探求（第二版）．健康都市推進会議
http://www.tmd.ac.jp/med/hlth/whocc/pdf/solidfacts2nd.pdf）
10) Marmot M, Wilkinson RG, ed. Social Determinants of Health, Oxford: Oxford University Press, 1999.（＝西三郎、鏡森定信監修．21世紀の健康づくり10の提言一社会環境と健康問題．日本医療企画，2002．）
11) Commission on Social Determinants of Health. Closing the Gap in a Generation: Health Equity through Action on the Social Determinants of Health. WHO, 2008.
https://www.who.int/social_determinants/thecommission/finalreport/en/（＝厚生労働科学研究　健康の社会的決定要因に関する研究班．一世代のうちに格差をなくそう：健康の社会的決定要因に関する委員会　最終報告書　要旨．
http://sdh.umin.jp/#translated）
12) Dewey J. The School and Society. Being Three Lectures by John Dewey, Supplemented by a Statement of the University Elementary School. Chicago: University of Chicago Press. 1899
13) Putnam RD. Bowling Alone: The Collapse and Revival of American Community. Simon & Schuster, 2000.（＝柴内康文訳．孤独なボウリング一米国コミュニティの崩壊と再生．柏書房，2006．）
14) Berkman LF, Kawachi I, ed. Social Epidemiology. Oxford University Press, 2000.
15) ソーシャル・キャピタル：豊かな人間関係と市民活動の好循環を求めて．内閣府，2003．
https://www.npo-homepage.go.jp/toukei/2009izen-chousa/2009izen-sonota/2002social-capital
16) Portes A. Social Capital: Its Origins and Applications in Modern Sociology. Annual Review of Sociology, 24: 1-24, 1998.
17) 「健康の社会的決定要因（SDH）」プロジェクト．健康格差対策の7原則．医療科学研究所，2017．
http://www.iken.org/project/sdh/project2014.html
18) イチロー・カワチ．命の格差は止められるか: ハーバード日本人教授の、世界が注目する授業（小学館101新書）．小学館，2013．
19) 近藤克則．健康格差社会への処方箋．医学書院，2017．

Cochrane risk of bias tool v.2.0について

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

コクラン共同計画[1]は、その日本支部[2]が国立成育医療研究センターに設置されているが、そのプレスリリース[3]によると、「1992年にオックスフォードで設立された国際的な非営利団体であり、研究者、医療従事者、医療消費者、介護者、アドボカシー運動の支援者、保健医療に関心のある人々の独立した世界的なネットワークです」とある。コクランレビューとして知られるシステマティックレビューは、作成の厳密さと質について一般に高い評価を受けており、PubMedでもcochrane database syst rev[ta]というMeSHで検索可能であり、ひとつのジャーナルとして扱われている。また、システマティックレビュー/メタアナリシスのプロトコールができた時点で登録するサイトとしてPROSPERO(International prospective register of systematic reviews)[4]があり、コクランのシステマティックレビューはすべてここに登録されることになっている。なお、PROSPEROでは世界中で進行中のシステマティックレビュー/メタアナリシスについて知ることができる。

コクラン共同計画はそのシステマティックレビュー作成のためのソフトウェアとしてReview Manager (RevMan)をフリーで公開している[5]。その中には第47回で紹介した統計学的手法を用いたメタアナリシスを実行するプログラムが含まれており、コクランレビューの作成だけでなくメタアナリシスだけのためにも広く用いられている。

さて、ランダム化比較試験およびそのシステマティックレビュー/メタアナリシスの結果得られる効果推定値Effect estimateの確実性を評価するためには非直接性IndirectnessとバイアスリスクRisk of biasの評価が必要になる。コクランレビューにおけるバイアスリスクの評価方法については、Cochrane risk of bias toolとよばれる一定の手順および基準が定められていた[6]。これがVersion 2.0（以下CRoBT2.0と記述する）へと改訂され、2016年10月21日付けで暫定版が公開され、2年の歳月を経て、2018年10月9日付で最終版が公開された[7]。この最終版は以前のVersionと異なっているだけでなく暫定版とも異なっているが、今後コクランレビューではこのCRoBT2.0を用いることが決定されている。対象者個人をランダム化した場合とクラスターランダム化比較試験および交差試験の場合のそれぞれに対したツールが発表されている。

今回は、この対象者個人をランダム化したランダム化比較試験に対するCRoBT2.0について解説するとともに、これに従ってバイアスリスクの評価を実施するウェブツールを作成したので紹介したい。

バイアスの名称の変更

ランダム化比較試験のバイアスは選択バイアスSelection bias、実行バイアスPerformance bias、検出バイアスDetection bias、症例減少バイアスAttrition bias、報告バイアスReporting bias、その他のバイアスOther biasの6つのドメインに分類されていた。それが5つのドメインに分類されるようになった。表1に著者の日本語訳とともにそれらを示す。それぞれのバイアスの概念は同じであり、より記述的な表現として名称を変更したと受け止められるが、従来その他のバイアスに分類されていたベースラインの不均衡Baseline imbalanceが選択バイアス、すなわちCRoBT2.0のBias arising from randomization processランダム化の過程から生じるバイスに含めるような変更も行われている。

また、米医療研究・品質調査機構AHRQ Agency for Healthcare Research and Qualityは2017年12月に介入に関するシステマティックレビューにおけるバイアスリスクの評価に関する報告書を出している[8]。AHRQはランダム化比較試験と非ランダム化比較試験を一貫した方法論で評価することを目指していると考えられ、非ランダム化比較試験および比較対照がある前向き/後ろ向きコホート研究、症例対照研究といった観察研究も含めたバイアスリスクの分類を提案している。

表1　バイアスの名称

従来の分類	Cochrane risk of bias tool version 2.0 の分類	AHRQ の分類
Selection bias 選択バイアス	Bias arising from the randomization process ランダム化の過程から生じるバイス	Bias arising in the randomization process or due to confounding ランダム化の過程あるいは交絡で生じるバイアス
Performance bias 実行バイアス	治療企図からの乖離のため生じるバイアス Bias due to deviations from intended interventions	治療企図からの乖離によるバイアス Bias due to departures from intended interventions
Attrition bias 症例減少バイアス	Bias due to missing outcome data アウトカムデータの欠損のため生じるバイアス	Bias from missing data データ欠損によるバイアス
Detection bias 検出バイアス	Bias in measurement of the outcome アウトカム測定におけるバイアス	Bias in measurement of outcomes アウトカム測定におけるバイアス
Reporting bias 報告バイアス [1]	Bias in selection of the reported result 報告結果の選択におけるバイアス	Bias in reporting results selectively 結果を選択的に報告することによるバイアス
Other bias その他のバイアス	なし	観察研究の場合以下の 2 ドメインが追加： Bias in selecting participants into the study 研究への参加者の選択におけるバイアス Bias in classifying interventions 介入の分類におけるバイアス

AHRQのランダム化比較試験に該当するバイアスの名称をCRoBT2.0の分類とともに表1に示す。AHRQの報告書では、システマティックレビューに症例報告、症例集積、横断研究を含める必要がある場合も想定しているが、このバイアスリスクの分類は、これらは対象外としていると述べられている。このAHRQのバイアスリスクの分類には、コクラン共同計画の非ランダム化比較試験のバイアスリスクの評価ツールとして、報告されているROBINS-I tool (Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions)[9] が参照されている。

シグナリングクエスチョン

それぞれのバイアスのドメインに対してシグナリングクエスチョンがいくつか設定されており、それらにYes/Probably yes/Probably no/No/No informationおよびシグナリングクエスチョンによってはNot Applicableのいずれかで回答することによって、そのドメインのバイアスのリスクを高High、中Some concerns[2]、低Lowの3つの分類で評価するようになっているのもCRoBT2.0の特徴である。また、YesとProbably yes、NoとProbably noは現在のところ同じ扱いになっており、いずれを選択しても、判定結果は変わらない。

従来のバイアスリスクの評価の分類は高High、低Low、不明Unclearの3つの分類であった。不明の判定はバイアスがあるかどうか不明の場合と、バイスがあるがその効果が不明の場合に行うことになっていた。

CRoBT2.0の考え方では、研究結果あるいは結論に著明な影響を与えるバイアスを実質的バイアス“Material bias”と定義し、そのようなバイアスのリスクが高い、すなわち可能性が高い場合に高High、低い場合に低Lowと判定する。このバイアスのリスクという考え方は従来と同じである。

また、ひとつの研究を複数のアウトカムに対する介入の効果を知るために用いる場合、同じ研究のバイアスリスクの評価がアウトカムによって異なる場合がありうる。たとえば、症状の程度をアウトカムとして測定する場合には、Detection bias検出バイアスすなわちBias in measurement of the outcomeアウトカム測定におけるバイアスは盲検化の影響を受けると考えられるが、死亡をアウトカムとして測定する場合には、盲検化の影響を受けることはないと考えられる。したがって、同じ研究であっても前者の場合は、高Highで、後者の場合は、低Lowという異なる判定となっても問題ない。

CRoBT2.0ではシグナリングクエスチョンの回答の組み合わせで、それぞれのドメインの評価が決定されるが、利用者は必ずしもコクランのツールで記載されている通りのアルゴリズムを用いる必要はなく、利用者のアルゴリズムを優先させるべきと記載されている。

ウェブツール

シグナリングクエスチョンに回答していくことで、このCRoBT2.0のアルゴリズムに従った判定ができるウェブツールを作成した。JavaScriptとjQueryをプログラミング言語として用いている。URLはhttps://stat.zanet.biz/sr/crobt2.htmでそれを開くと図

[1] 報告バイアスと呼ばれるバイアスには7種類あることが知られている。ここでは個別研究のバイアスリスクの評価なので、特にOutcome reporting biasあるいは選択的アウトカム報告によるバイアスとも呼ばれるバイアスが問題になる。また、Publication biasは複数の研究がある場合に、問題になる。1. Publication bias、2. Time lag bias、3. Multiple (duplicate) publication bias、4. Location bias、5. Citation bias、6. Language bias、7. Outcome reporting bias

[2] Some concernsは“いくつかの懸念”という意味であるが、高・中・低の3段階の2段階目に相当すると考えられるので、本稿では中と訳した。

1のページが表示される。

評価結果を保存したい場合は、Study IDとOutcomeを入力して、MenuからSaveすることができるようにしてある。ただし、動作のためのスクリプトを読み込む必要があるため、保存したファイルを開いて作業する場合、PCがインターネットに接続されている必要がある。また、Windowsの場合は、EdgeまたはChrome、Macの場合はChromeで動作確認を行った。

Menuの下にある、リストのアイコンをクリックするとすべてのシグナリングクエスチョンを表示したり隠したりできる。また、各バイアスリスクのドメインの名称をクリックするとそのドメインのシグナリングクエスチョンが表示され、再度クリックすると隠すことができる。各ドメインのブレット（丸）は判定が低Lowの場合、緑、中Some concernsの場合黄色、高Highの場合赤になる。また、該当する組み合わせがない場合は白丸になる。

それでは以下に、どのようなシグナリングクエスチョンが設定されているか順次示すとともに、バイアスリスク評価の例を示す。

まず、ランダム化の過程から生じるバイアス（選択バイアス）の例を図2に示す。

図2の下段の例では、ランダム割り付けの配列はランダムで（例えばコンピュータ生成乱数を用いた場合）、コンシールメントがされておらず、ベースラインの不均衡がおそらくあるという判断の場合で、ランダム化の過程から生じるバイアス（選択バイアス）のリスクは高High という判定になる。この場合、Allocation sequence concealed?をNoにすると、他の2つのシグナリングクエスチョンがバイアスを否定する回答、たとえば、“割り付け配列がランダムか？”はYes、“ベースライン不均衡は問題を示唆するか？”はNoであっても、このドメインの判定は高Highになる。また、Allocation sequence concealed?をNoにすると、それだけでAllocation sequence random?をNoにしてもドメインの判定は高Highで変わらない。

また、例えば、Allocation sequence random?をProbably no、Allocation sequence concealed?をYes、Baseline imbalances suggest a problem? をNoにすると、そのような組み合わせの判定は提供されていないので、このドメインの判定はできないことになってしまう。ここで紹介しているウェブツールはそのような場合、ドメインの判定が白丸となり、白丸部分をクリックすると、設定されている組み合わせを確認できるようにしてある。図3にその例を示す。

アルゴリズムを変更したい場合には、MenuからAlgorithmを選択すると、図4に示すようなすべての組み合わせが表示されるので、この内容を書き換えて、

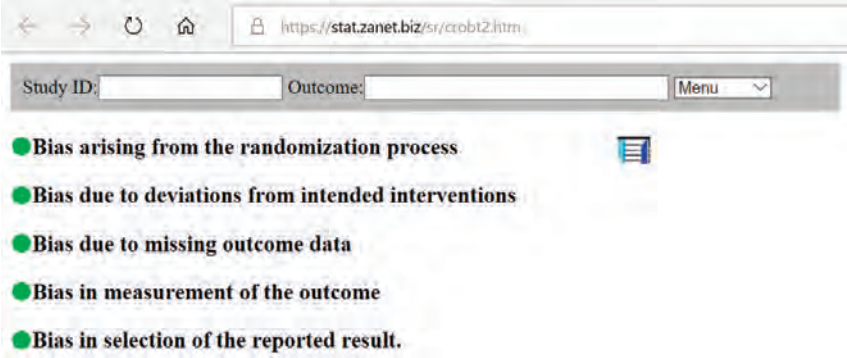


図1　The Cochrane risk of bias tool v.2.0 に基づいたバイアスリスク評価ツール

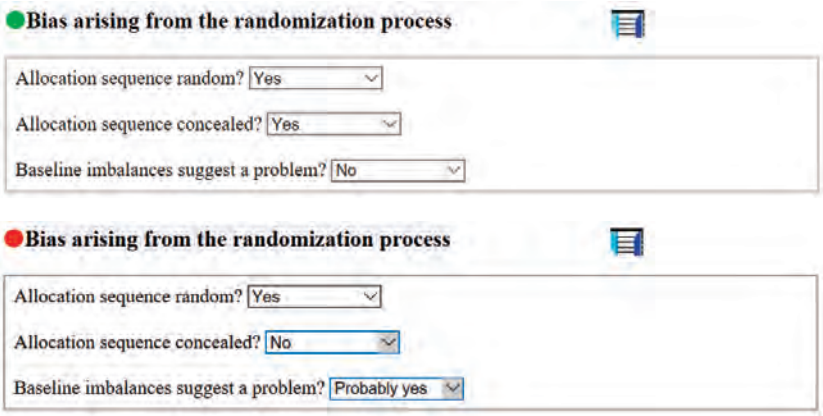


図2　Bias arising from the randomization process ランダム化の過程から生じるバイス（選択バイアス）
上段がデフォルトの設定。下段が“割り付け配列がランダムか？”はYes、“割り付け配列が隠蔽されているか？”はNo、“ベースライン不均衡は問題を示唆するか？”はProbably yesを選択した場合の例で、ランダム化の過程から生じるバイアス（選択バイアス）のドメインの判定は高High risk of biasとなった。

自分のPCにSaveし、それを用いることも可能である。

さて、上記の判定の組み合わせの場合、Baseline imbalances suggest a problem?をYesにすると、このドメインの判定はSome concernsとなる。

CRoBT2.0のランダム化の過程から生じるバイアス（選択バイアス）Bias arising from the randomization processの判定は、もしAllocation sequence random?がNoあるいはProbably noなら、Baseline imbalances suggest a problem?はYesまたはProbably yesになることを前提にして判定アルゴリズムが作られていると思われる。そのため、Allocation sequence random?がProbably no、Allocation sequence concealed?がYes、Baseline imbalances suggest a problem?がNoの組み合わせが作られていないと考えられる。

このような、事態は他のドメインについても起こるので、シグナリングクエスチョンに対する回答の組み合わせが、実際にありうるか常に考えながら用いる必要がある。

それでは、以下に残りのドメインについてデフォルトの設定、すなわち、ドメインの判定が低Lowとなる組み合わせの例を順番に示す。シグナリングクエスチョンの日本語訳は図の説明の中に記述した。

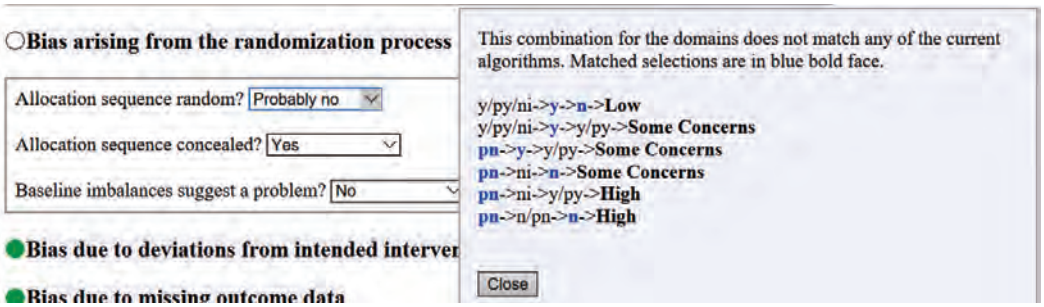
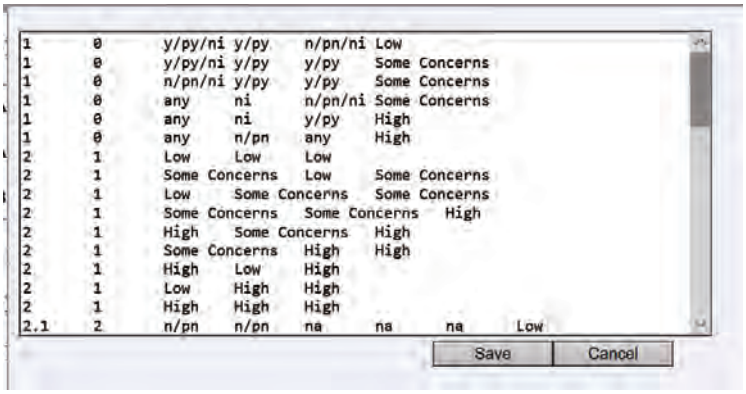


図 3　各項目の判定の組み合わせに該当するものがない場合の例



1	0	y/py/ni	y/py	n/pn/ni	Low	
1	0	y/py/ni	y/py	y/py	Some Concerns	
1	0	n/pn/ni	y/py	y/py	Some Concerns	
1	0	any	ni	n/pn/ni	Some Concerns	
1	0	any	ni	y/py	High	
1	0	any	n/pn	any	High	
2	1	Low	Low	Low		
2	1	Some Concerns	Low	Some Concerns		
2	1	Low	Some Concerns	Some Concerns		
2	1	Some Concerns	Some Concerns	High		
2	1	High	Some Concerns	High		
2	1	Some Concerns	High	High		
2	1	High	Low	High		
2	1	Low	High	High		
2	1	High	High	High		
2.1	2	n/pn	n/pn	na	na	na	Low

Save　Cancel

図 4　判定の組み合わせとドメインの判定のアルゴリズム。Excel で作成し、タブ区切りのテキストとし貼り付けた。

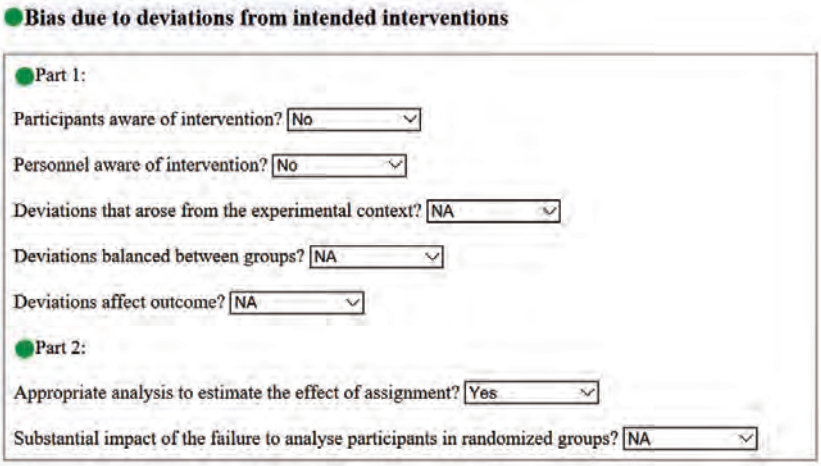


図 5　Bias due to deviations from intended interventions 治療企図からの乖離のため生じるバイアス（実行バイアス）
Part 1：“参加者は介入に気づくか？”、“医療提供者は介入に気づくか？”、“（治療企図からの）乖離は研究の（実験的）文脈から生じるか?”、“乖離は群間でバランスがとれているか？”、“乖離はアウトカムに影響するか？”、Part 2: “割り付けの効果の推定のための分析は適切か？”、“ランダム化された群で参加者の解析の失敗のインパクトは大きいか？”。Part 1 と Part 2 のいずれも低 Low の判定の場合、このドメインの判定は低 Low、Part 1 あるいは Part 2 のいずれかが中 Some concerns だが、いずれも高 High でない場合は、このドメインの判定は中 Some concerns、Part 1、Part 2 のいずれかが高 High なら、このドメインの判定は高 High。また、NA をその項目は適用しない場合、すなわち Not Applicable の場合である。NA の選択肢があるシグナリングクエスチョンでも、Yes/Probably yes/Probably no/No/Not information の選択肢も設定されている。

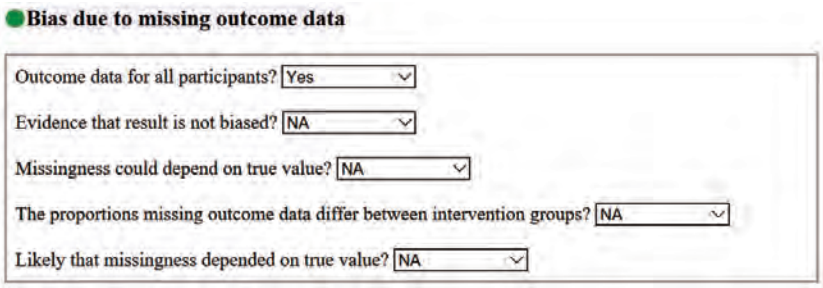


図6　Bias due to missing outcome data アウトカムデータの欠損のため生じるバイアス（症例減少バイアス）
“すべての患者のアウトカムデータがあるか？”、“結果にバイアスが入っていないエビデンスがあるか？”、“欠損は真の値に依存するか？”、“介入群の間で欠損したアウトカムデータの割合が異なるか？”、“欠損は真の値に依存する可能性があるか？”。

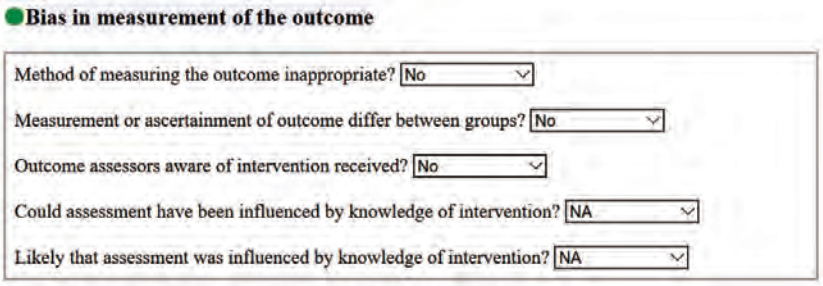


図7　Bias in measurement of the outcome アウトカム測定におけるバイアス（検出バイアス）
“アウトカムの測定方法は不適切か？”、“アウトカムの測定あるいは確認は群間で異なるか？”、“アウトカム評価者は受けた介入に気づいていたか”、“アウトカムの評価は介入を知ることで影響を受けたか？”、“介入を知ることでアウトカムの評価が影響を受けた可能性があるか？”。

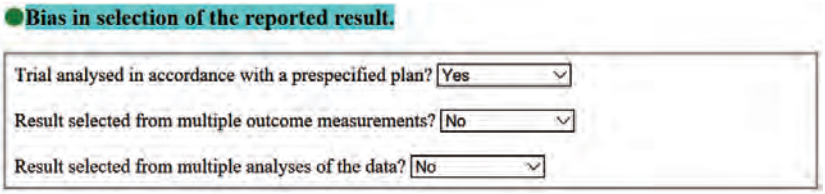


図8　Bias in selection of the reported result 報告結果の選択におけるバイアス（報告バイアス）
“臨床試験は事前の計画に従って解析されたか？”、“結果は多くのアウトカム測定から選択されたものか？”、“” 結果はデータの多くの解析の中から選択されたものか？”。

バイアスリスク評価における注意点

CRoBT2.0の解説書にはより詳細な記述があるので、実際にこれを用いる場合には、あらかじめこれを読んで十分理解する必要があるであろう。さらに深く理解したい場合には、Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions[10] を読むべきである。しかし、十分理解した場合でも、実際には同じ研究論文のバイアスリスクの評価結果が評価者によって異なることが必ず起きるので、少なくとも2名で評価して、結果が異なる場合、意見を調整する必要がある。また、透明性を確保するため、判断の根拠を記述しておくことも必要である。解説書では、シグナリングクエスチョンに対する回答だけでなく、Free textで根拠を記述することを求めている。

ひとつの研究のひとつのアウトカムについては各ドメインの評価結果をSummary of risk of biasすなわちバイアスリスクのまとめとして一つの評価結果を出す必要がある。その場合の原則は次の通りである。すべてのドメインの評価が低Lowならまとめも低Low、少なくとも一つのドメインの評価が中Some concernsで高Highの評価がない場合は、まとめも中Some concerns、いずれか一つでも高Highの評価のドメインがあればまとめも高Highとする。そして、複数のドメインの評価が中Some concernsの場合で高Highの評価のドメインがない場合は、まとめは高Highとなる。この場合、いくつ以上で高Highにするかは一定の基準は決められていない。ほとんどのコクランレビューでは研究ごとのバイアスリスクのまとめが示されていない。実際、RevManはそのような仕様になっていない。

このような判定基準を用いると、ひとつのドメインの評価が高Highになると、それだけで、その研究のバイアスリスクのまとめの判定は高Highになるが、そのような場合でも、残りのドメインについての評価をするべきであるとされている。そうしないと、高Highの判定のドメインの後のドメインの評価結果が評価不要と判断された結果なのか、実際に評価が行われた結果なのか分からなくなってしまうためである。

バイアスは大きさと方向（過大評価か過小評価）の二つの側面があるが、方向については、あてずっぽう（guess）は避けるべきとされている。

コクランのrisk of bias toolを用いる場合、実質的バイアスMaterial biasをどれくらいの大きさの効果を及ぼすバイアスかを定義する必要があるが、実際にそれが明記された例はない。

本シリーズの第36回でバイアスによる効果指標の調整について、Turner RMら のモデルを取り上げ、バイアスのそれぞれのドメインの評価を効果指標に反映させる方法について解説した。また、第40回では、バイアス評価のまとめの値を一定の分布のリスク比で表し、メタアナリシスの際にバイアスで調整しバイアスで調整した統合値を算出する方法について述べた。Turner Rらの提案として、None(RR1.0)・Low(RR0.9-1)・Medium（RR0.7-0.9)・High(RR<0.7)（RRはRisk Ratio）程度の範囲にバイアスの効果を分類して、それぞれの95％信頼区間の上限値あるいは下限値を設定してバイアスの効果の不確実性を表して、バイアス調整メタアナリシスを実行することが可能である。NoneをLowに含めれば、Low(RR0.9-1.0)、Medium(RR0.7-0.9)、High（RR<0.7）と3段階に分類することもできる。このような定量的なバイアスリスクの評価方法を用いることで、2名に限らず複数の評価者の評価結果を取り込んで、中央値を用いてバイアス調整メタアナリシスを実行することも可能になる。この方法では、バイアスの大きさ、方向、不確実性の3つの要素をすべて定量的に表すことが可能となる。今後、進むべき方向ではないかと考える。

一方で、コクランのrisk of bias toolを用いる場合、例えば2つのドメインの評価結果が高Highでバイアスの効果の大きさはほぼ同じで、方向が異なる場合、それぞれのバイアスの影響が打ち消されて実際の結果は真の値から偏りを生じないことになるにもかかわらず、機械的に判定するとバイアスリスクは高Highと判定され、その研究の結果の確実性は低いと判定するエラーが生じてしまう。

一つのアウトカムについて複数の研究のバイアスリスクの評価の結果をまとめる場合、すなわちエビデンス総体Body of evidenceのバイアスリスクの評価は、単純平均値を用いることはできず、各研究のサンプルサイズとイベント数にもとづいて重みづけしてまとめる必要がある。サンプルサイズの小さいいくつかの研究のバイアスリスクが高Highであても、サンプルサイズの大きな研究のバイアスリスクが低Lowであれば、エビデンス総体のバイアスリスクは低Lowとなるであろう。

バイアスの経験的データに基づく研究は“Meta-epidemiological study”として一部行われているに過ぎない。すなわちメタアナリシスが可能の多数の研究があり、バイアスのドメインに問題ない研究と問題のある研究で効果指標の値が異なることを証明する研究である。今後どのような発展が起きるのか興味のある分野であるが、現状ではそのような研究は限定的であり、理由のひとつは扱うデータが大量なことであろう。AIをバイアスリスクの評価に活用する研究も行われており[12,13]、RobotReviewerのようなウェブツール[14]が作られているが、まだ結果をそのまま使えるレベルとはいいがたい。更なる発展が期待される。

文献

1) http://www.cochrane.org/
2) http://square.umin.ac.jp/cochranejp/index.html
3) https://www.ncchd.go.jp/press/2014/topic140530-1.html
4) https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/
5) https://community.cochrane.org/help/tools-and-software/revman-5/revman-5-download
6) Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2011;343:d5928. PMID: 22008217
7) https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2
8) Viswanathan M, Patnode C, Berkman ND, Bass EB, Chang S, Hartling L, Murad HM, Treadwell JR, Kane RL. Assessing the Risk of Bias in Systematic Reviews of Health Care Interventions. Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews. (Prepared by the Scientific Resource Center under Contract No. 290-2012-0004-C). AHRQ Publication No. 17(18)-EHC036-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; December 2017. Posted final reports are located on the Effective Health Care Program search page. DOI: https://doi.org/10.23970/AHRQEPCMETHGUIDE2 .
9) https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/home
10) https://training.cochrane.org/handbook
11) Turner RM, Spiegelhalter DJ, Smith GC, Thompson SG: Bias modelling in evidence synthesis. J R Stat Soc Ser A Stat Soc 2009;172:21-47. PMID: 1938132
12) Millard LA, Flach PA, Higgins JP: Machine learning to assist risk-of-bias assessments in systematic reviews. Int J Epidemiol 2016;45:266-77. PMID: 26659355
13) Marshall IJ, Kuiper J, Wallace BC: RobotReviewer: evaluation of a system for automatically assessing bias in clinical trials. J Am Med Inform Assoc 2016;23:193-201. PMID: 26104742
14) http://www.robotreviewer.net/

この人 この研究

このコーナーは、ライフサイエンスに関わる若手研究者の方に
リレー方式でご執筆いただいています。

Toshiyuki Oda

小田 賢幸 先生　おだ　としゆき先生

Profile

現職

山梨大学大学院総合研究部医学域解剖学講座構造生物学教室 教授

経歴

2005年3月	東京大学医学部医学科 中途退学
2005年4月	東京大学大学院医学系研究科博士課程PhD-MDコース 進学
2005–2007年	University of Texas Southwestern Medical Center 留学
2008–2009年	日本学術振興会特別研究員(DC2, PD)
2009年3月	東京大学大学院医学系研究科博士課程 修了
2009–2015年	東京大学大学院医学系研究科生体構造学教室 助教
2016年1月	現職

クライオ電子顕微鏡で覗く生体ナノマシン

1．構造生物学との出会い

私の研究を一言で表すならば「タンパク質を電子顕微鏡で見る」ということになります。簡単に聞こえますが、タンパク質は電子線で簡単に壊れてしまいますし、軽元素で構成されているのでボンヤリとした像しか作りません。“生native”のタンパク質を電子顕微鏡で観察する方法、それが2017年にノーベル化学賞を受賞した「クライオ電子顕微鏡」という技術になります（図1）。私がクライオ電子顕微鏡に出会ったのは2001年、東大に入ったばかりの7月に医学部の廣川研究室を見学に訪れたときでした。当時、助手をされていた吉川雅英先生に案内されて暗い電顕室に入り、緑に光る蛍光板をおっかなびっくり覗いてみたのを記憶しております。その後、講義の合間を縫って廣川研究室や野本研究室で実験をさせて頂き、分子生物学や細胞生物学、生化学の基本を習いました。しかし、しっくりくる研究テーマが見つからず燻っていたところ、テキサス州立大学で助教授になられていた吉川先生から、2003年の夏休みに研究室へ遊びに来ないかと誘われました。そこで再び出会ったクライオ電子顕微鏡と、微小管の電子密度マップが私の運命を決めました。細胞の蛍光染色やwestern blottingのデータに“reality”を感じることが出来ずにいた私に、タンパク質の三次元構造を直接可視化するクライオ電子顕微鏡は、まるで自然の真理に素手で触れているような感覚をもたらしてくれたのです。それ以来15年に渡ってクライオ電子顕微鏡による構造解析を研究して来ました。私が研究を始めた当時、クライオ電顕のコミュニティーは非常に小さく、世界でどの研究室が何を解析しているか互いにわかっているような長閑な所帯でしたが、今や多くの研究者がトップジャーナル掲載を争

図1　山梨大学医学部のクライオ電子顕微鏡 JEM-2100F
電子を20万ボルトの高電圧で加速するため、図体が大きいです。

って血で血を洗う一大分野に成長したのを見ると隔世の感があります。本稿では、クライオ電子顕微鏡の技術について、私の研究を中心に解説したいと思います。

クライオ観察は楽じゃない

電子顕微鏡は大きく分けて走査型電子顕微鏡（SEM）と透過型電子顕微鏡（TEM）の2種類があります。SEMの原理は我々の視覚に近く、電子線を試料に照射して、反射してきた電子（やX線）を観測します。これに対しTEMは影絵に近く、試料を透過してきた電子線を観測します。クライオ電子顕微鏡はこのTEMを応用したものです。光学顕微鏡と比べると、電子顕微鏡の試料作製は複雑です。電子線は空気の分子で散乱してしまうため、電子顕微鏡の内部は真空になっています。つまり濡れた生体試料を入れることは出来ません。そこで水が-123℃以下にすると真空中で昇華しなくなる性質を利用して、タンパク質を氷に閉じ込め、液体窒素温度を保ったまま電子顕微鏡に入れる技術が開発されました。電子顕微鏡の試料ホルダーに液体窒素を入れた魔法瓶を取り付け、冷やしながら観察するという方法です。また、タンパク質を氷に閉じ込めるにも一工夫必要です。水をそのまま凍らせると氷の結晶によってタンパク質の構造が破壊されてしまいます。そこで、結晶が生じる前に凍結を完了させてしまう急速凍結が必要になります。これには-180℃に0.1 msecで到達する液体エタンや液体プロパンを用います。

これでようやく試料観察ができると思いきや、まだ問題があります。TEMには10万から30万ボルトで加速した電子線を用いるのですが、これほどのエネルギーを与えても電子線が透過できるのは100–300 nm程度の厚さが限界です。つまりタンパク質を閉じ込める氷は非常に薄くなくてはならないのです。そこで開発されたのが、炭素膜に直径1-2 μm程度の孔を開け、そこにタンパク水溶液の膜を張って凍結するという方法です。これには、炭素膜に濾紙を当てて余分な水溶液を吸い取り、水の薄膜だけが残ったタイミングで液体エタンに叩き落とすという非常に高い技術が必要になります。今ではこの工程をロボットが行ってくれますが、私が学生のころは「右手に濾紙、左手にリリースボタンを持ち、右手を離した後の数ミリ秒以内に左手でボタンを押す」という手順をひたすら体で覚えるという、研究というよりは伝統工芸の世界になっていました。

このようにして、氷に閉じ込めたタンパク分子をクライオ電子顕微鏡に入れられるようになったわけですが、観察そのものも困難です。金属試料であれば、電子線を沢山照射すれば個々の原子まで直接観察することができますが、タンパク質の共有結合は電子線で容易に破壊され、発生する水素ガスによって構造が寸断されてしまいます。またタンパク分子は水分子に囲まれているので、タンパクと水の僅かな密度差からしかコントラストが得られません。よって、構造を壊さない程度に弱く電子線を当て、得られたノイズの多い画像を数万から数十万分子集めて平均化することで、ようやく分子構造を解析することができるのです。今ではCCD/CMOSカメラによる撮影が普通になっていますが、ほんの数年前までは何万枚もの写真を現像し、一枚一枚スキャンして解析していました。電顕研究者の生活といえば暗い電顕室と現像暗室を一日中往復し続ける「地底人」のような毎日だったわけですが、カメラによる自動撮影が可能になり、明るい部屋で研究できるようになったのは実に有り難いです。

9+2構造に魅せられて

さて、私が長年クライオ電子顕微鏡を用いて構造解析を行ってきたのは、「繊毛」という細胞小器官です。精子の尾部にある細長い紐状の構造と言えばわかりやすいでしょうか。人体において繊毛、特に運動性繊毛は気管上皮で異物を痰として排出していたり、脳室上衣で脳脊髄液を撹拌していたり、卵管上皮で卵子を子宮へ送っていたりしています。興味深いことに、人体に存在する繊毛もゾウリムシの細胞表面に生えている繊毛も構造は殆ど同じなのです。数百種のタンパク質から構成される複雑な細胞小器官が、単細胞動物から霊長類まで、ほぼ完全に保存されていることは驚くべきことです。繊毛表面の細胞膜の内側には、「軸糸」と呼ばれる巨大なタンパク質複合体が収められています。軸糸は円周上に並んだ9本の周辺微小管と中央にある2本の中心微小管により支えられており、「9+2構造」と呼ばれています（図2）。周辺微小管上にはモータータンパク質である「ダイニン」が数千分子も規則正しく並んでおり、ATPを消費して周辺微小管を滑らせることで繊毛全体に波打ち運動を起こしていま

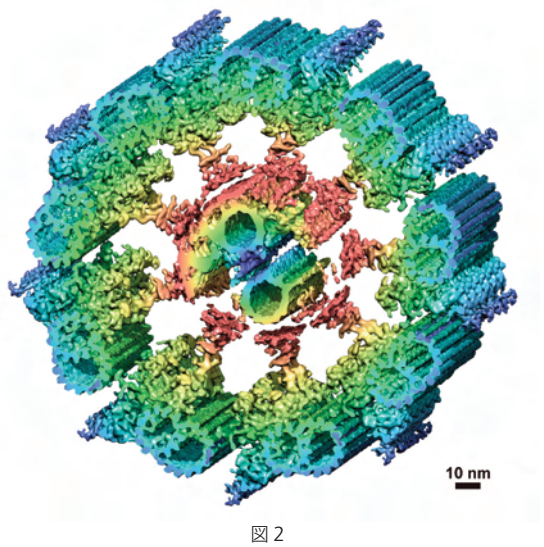


図2
クライオ電子顕微鏡で三次元再構築した、クラミドモナス軸糸の「9+2構造」。複雑な構造の中に精緻な美を感じます。

す。私の研究テーマは、この繊毛軸糸がどのように構築され、どのように運動しているか、クライオ電子顕微鏡を用いた三次元構造解析で明らかにすることです。モデル生物としては2本の繊毛（鞭毛）をつかって泳ぐ緑藻クラミドモナスを使い続けており、医学部にも関わらず“緑の生き物”を飼っている特異な研究室としてよく話のネタとなっております。

分子モノサシを探せ！

軸糸の9＋2構造を観察すると、その規則性に驚かされます。軸糸の外側に並んでいる「外腕ダイニン」は24 nm周期で並んでいます。これに対し、軸糸の内側に並んでいる「内腕ダイニン」は7種類のモーターが一組となって96 nm周期で並んでいます（図3上）。周辺微小管の最も内側にはキノコのような「スポーク」と呼ばれる突起があり、これも96 nm周期で2本（ヒトでは3本）生えています。中心微小管にも16 nmや32 nm周期の突起が並んでおり、繊毛軸糸は複雑でありながら非常に整った構造をしています。細胞がこのような周期性を構築するためには、特定の長さを規定する「分子モノサシ」が存在するはずだ、という仮説は長く提唱されていましたが、その存在を証明することは誰も出来ていませんでした。

私がこの「分子モノサシ」仮説に取り組むことになったのは、全くの偶然でした。2014年の4月、東大吉川研究室の同僚だった柳澤春明さんから、とあるクラミドモナス変異体をクライオ電子顕微鏡で観察してくれないかと依頼されました。その2種類の変異体はそれぞれCCDC39とCCDC40というタンパク質が欠損した株で、過去のプロジェクトで棚上げになっていたものでした。特に深く考えることもなく三次元構造を解析してみると、そこには96 nmに2本しか生えないはずの「スポーク」がビッシリと並んでいました。これを見た私は教授室に飛び込み吉川先生に叫びました。「分子モノサシが見つかったかもしれません！」ある遺伝子が欠損して構造が欠けることは普通ですが、構造が増えることは殆どありません。あるとすれば、周期を規定している制御分子の欠損が原因に他なりません。仮説を証明するために、まずこれらのタンパク質の両端と中央にタグを挿入し、クライオ電子顕微鏡を用いてCCDC39、CCDC40共に長さが96 nmあることを示しました。そして、分子内にあるcoiled-coilドメインを反復させることでタンパク質の長さを128 nmに延長すると、軸糸内の周期も128 nmに変化することが分かりました（図3下）。これでCCDC39とCCDC40が96 nm周期を規定する分子モノサシであることを完全に証明出来たのです（Oda and Yanagisawa et al *Science* 2014）。

終わりに

研究者として何か大きな目標はあるかと問われることがあります。普通は「○○を発見したい」とか「○○を治したい」とか目標があるのでしょうが、私には実のところ明確な目標はありません。構造生物学者にはよくある話ですが、研究テーマは「構造を解いてから考える」スタンスです。なぜなら生体内の超微細構造は、私のちっぽけな脳で考えた仮説をはるかに凌駕する驚きに満ちているからです。あえて目標を立てるならば、「細胞、組織のすべてをクライオ電子顕微鏡で見たい！」ということになるでしょう。これからもクライオ電子顕微鏡と共に、生体内のナノワールドを探検していきたいと思います。

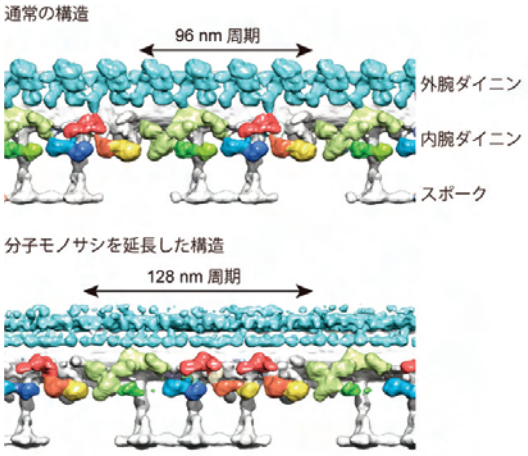


図3
軸糸内部に見られる96 nm周期構造。分子モノサシの長さを96 nmから128 nmに延長すると、周期の長さも128 nmに延長されます。延長した構造で外腕ダイニンが乱れているように見えるますが、これは分子モノサシとは無関係に構築される外腕の24 nm周期が128の約数ではないため、平均化処理により“見かけ”乱れているように表示されるからです。

図4　研究室メンバーの集合写真
地方大学のおかれた状況は厳しいですが、明るく楽しい仲間と共に教育と研究に勤しんでおります。

私の仕事

藤井 信栄
Nobue Fujii
立教大学司書課程兼任講師

1．はじめに

皆様、はじめまして（もしかしたら初めてではない方もいらっしゃるかもしれませんが）、立教大学司書課程で兼任講師として「図書館サービス概論」を受け持っている藤井信栄です。一年前、私が定年退職をする話をIMICの担当の方にしましたところ、それではと言うことで、「女性として、大手製薬メーカーに就職し、結婚・出産・育児をしながら転職をしてキャリアを継続し、大手外資メーカーで幹部社員として定年を迎えられた藤井様の半生を私記的に書いていただければ、財団内外の若い女性たちへの人生の貴重な指針となり得ると考えております」（ほぼご依頼のままの文章）とのお話をいただき、定年後だから出来るかしらと言う簡単な気持ちで執筆をお受けしました。しかしお受けした後、本当に出来るのか不安になったまま、手探り状態でのスタートとなります。よろしくお願いいたします。

私の簡単な経歴は以下のとおりです。

1980年　東京薬科大学卒業、大正製薬株式会社開発部に入社
1983年　結婚、大正製薬株式会社退社、米国留学
1985年　帰国、大正製薬株式会社再入社
1987-1988年　長男、長女出産
2000年　ファイザー製薬株式会社（当時）に転職
2017年末　ファイザー株式会社を定年退職

「光陰矢の如し」と言いますが、大学を卒業しての38年間はアッという間で、ついこの前大学を卒業したような気がします（と娘に言ったら何馬鹿なこと言っているのと笑われました、全くその通りです）。

2．1980年の時代背景

1980年には様々なことが起きました。私の思い入れを中心に、一般的ものと女性史的なものの両方を抽出しました（下表参照）。

表　1980 年の出来事

一般	
	山口百恵と三浦友和の婚約、山口百恵の引退コンサート、結婚
	ポカリスエット発売
	黒澤監督『影武者』カンヌ国際映画祭グランプリ
	大平正芳首相急死
	王貞治現役引退ホームラン868本
	新宿副都心にホテルセンチュリーハイアット（現ハイアットリージェンシー東京）
	福武書店が進研ゼミ小学講座開講
	近藤真彦『スニーカーぶる～す』でレコードデビュー
女性史	
	総理府調査：「婦人に関する世論調査」で「一人立ちできれば結婚しなくてもよい」「子供ができても仕事を続ける」あわせて23%
	初の女性大使　高橋展子
	サリドマイド被害者初の公務員採用　辻典子
	津地方裁判所　鈴鹿市役所男女昇格差別に対し違法と判決されるも、控訴審名古屋高裁は社会概念上いちじるしく妥当性を欠いていないとの判決
	パリで、OECD主催、初の「婦人の雇用に関するハイレベル会議」
	衆参同日選挙で女性の投票率が男性を上回り、市川房枝氏トップ当選
	第2回国連婦人の10年中間年世界会議「女性に対するあらゆる形態の差別撤廃に関する条約」に日本を含む51ヶ国が書名

まず、山口百恵さんの結婚引退。この出来事は私にとってというより、日本国民にとって大事件でした。彼女が辞めるということは彼女の強い思いからのことですが、今結婚で辞める大スターはいないということを考えると、そういう時代だったのだと思います。大平正芳首相が突然に亡くなり、王貞治氏が本塁打868本という大記録を残して引退したことも大きな事件であり、話題でした。女性史に目を向けると国際婦人年が既にスタートしていますが、津市役所の判決など日本ではまだまだ女性が自由に差別なく働ける時代ではありませんでした。とはいうものの徐々に女性活躍の場が広がりつつあったというのも間違いありませんでした。

私が大正製薬に入社したのはこの様な時期でした。しかし当時の大正製薬は女性に対して大きく門戸を開いており、他の製薬企業が本社採用に女性を正社員として取ることがほとんどなかった中、大正製薬は公募で新卒の女性を採るとても珍しい会社でした。

3．入社1年目：お茶汲みとコピーと…

その頃、就職面接の時には嘘でも良いから「ずっと仕事を続けます」と言えと言われていました。女性は会社に入っても長続きしないから採りたくないので長く働いてもらえるかどうかは重要な判断材料という事です。しかし、嘘でも良いからですから、会社側もこちらの言うことを信用していなかったと思います。25歳までに結婚して会社を辞めるのがとても一般的ことで、さらに言えば「25歳になっても結婚しない人は会社にいられない」と冗談で言う男性社員がとても多くいました。これは開かれた大正製薬でも同じでした。

入社時の私の仕事に対する考え、「ずっと続けます」は本心からで、将来的には活躍したいと思っていましたし、当時の人の一般的な考え方として結婚せず、子供も持たないは選択肢ありませんでした。「素晴らしい仕事をするぞ！」と言う意気込みで入社しました。入社して直ぐに同期の友人に「結婚し、子供が出来ても仕事続けるわよね。私はそのつもり。」と言ったことを覚えています。大学院卒の彼女の返事はもちろんYesでしたが、後で彼女はそんな事を言われてびっくりしたと言っていました。彼女は仕事を続けた一人です。

この様な次第ですので、私の意気込みと実際とのギャップは大きく、最初の3ヶ月から6カ月の落胆は誰でも想像できることでしょう。朝は当番で早く来て雑巾掛け、10時、12時、3時のお茶汲みです。その他の仕事は、コピー（導入品などの膨大な資料を複数人で検討するために）と切り貼り（スクラップ作り、他社製品情報の切り貼り）で、私のバックグラウンドを生かすものとは程遠いものでした。5年先輩の女性は、とても能力があって、なんでも知っていて、皆に頼られていました。どうやったらそうなれるか不思議で仕方なかった私は、当時の上司に「コピーやスクラップ作りばかりしていて、どうやったら先輩のようになれるのか」と聞いたのですが、「スクラップ作りながら中身を読んで勉強するんだよ」との回答でした。まずは我慢ということだったのでしょう。流石にスクラップ作りばかりで勉強することは出来ませんでした。

しかし、半年を過ぎた頃から文献調査、必要情報のピックアップ等をする様になり、仕事に対する意欲が次第に増していったことを覚えています。また、机拭きは入社して半年ぐらいで知識やスキルがある女性を無駄に使ってはいけないとのことで各自自分の机は自分で拭くようになり、早出は無くなりました。お茶汲みについては無くなるのにはもう少し時間が必要でした。

4．2年目：新しい仕事、文献検索とデータベース構築

2年目に入ったところで、組織変更があり、私は新しく出来た部署に配属され、文献調査、必要情報のピックアップ回覧、データベース構築、調査結果の発表などを担当するようになりました。この時の上司が先程話した尊敬する女性の先輩です。彼女はとても厳しい上司でしたが、私をやる気にさせてくれるとても良い上司で、色々な新しい事に挑戦させてくれました。データベースの構築、文献調査は当時としては最先端の仕事です。商用データベースを検索し、その中から的確に情報を見つけ出す仕事をする人をサーチャーと呼び始めました。

ところで、その頃はインターネットというものは勿論、パソコンというものはなく（ミニコンというものはありましたが、コンピュータ専門の人にしか使えませんでした）、情報を検索するためにはタイプライターみたいなもの（端末）に音響カプラというものを繋いで公衆電話回線を通してデータ通信する必要がありました。今では考えられないほどスピードが遅く、文献検索結果をじっくり読みながら出力を待つことができました。

音響カプラ

また必要情報のピックアップは、関係疾患・薬剤領域の情報を文献や新聞からするもので、自分のバックグラウンドの薬学知識を活用でき、かつ深めていくことが出来る仕事でした。この頃から遺伝子工学が大きくクローズアップされるようになり、会社もその勉強を始めました。私はこの分野についての情報収集・調査をし、研究所を含む研究開発部門での発表の機会を与えられました。当時の開発部長と研究所長に褒めてもらえたことをとても誇らしく思いました。

5．3年目：業務分担変更、結婚・留学へ

3年目は2年目の延長で順調そのもののスタートでしたが、チームの仕事量も増えたため新卒新人が入ってきました。このため今まで全ての業務を上司の下行ってきた私の業務が縮小され、疾患・薬効領域担当も全領域から抗生物質／向精神薬担当になりました。循環器領域も好きだったのでそれを手放したくなかったのですが、上司の決定だったので仕方ありませんでした。今思えば、チームやグループが大きくなるに従って業務分担を細分化するのは当たり前のことですが、やる気満々の私にとっては大変がっかりすることでした。それでもすぐ前向きになれたのは、私の性格はありますが上司や後輩の優れた能力のお陰だと思います。

3年目の夏に私の転機が来ます、結婚の話です。大学時代から付き合っていた人との結婚が決まり、8月に結納を交わしました。前述のように結婚しても会社を続けるつもりでしたので、結納や結婚が転機になるとは全く思っていませんでしたが、結納から1ヶ月ほどたったところで、婚約者から翌年4月にアメリカ留学が決まったとの報告があり、結婚をどうするかとのことでした。彼は、私が結婚しても退職しないつもりでいることは知っていましたので、それ故の確認でした。

ポストDr.としての留学でいつ帰るか決まっていなかったため、私は会社を辞める必要があり、結婚の選択は私の信条とは逆方向に行く事になります。大いに悩んだ末（と言っても一晩ですが）、会社を辞めて留学について行くことにしました。この決断は、この留学が今後の自分にどの様に影響するかを考えた結果であり。それは留学することにより私自身のキャリア形成をより良いものにするというものです。素直にこう考えることによって、自分の信条との折り合いをつけた訳です。この後定年するまでの間、私のこの様な思考は私を大いに助けることになりました。大事なことは自分が本当は何がしたいか、どうなりたいかであり、その途中には色々な道があるということです。勿論この時点でそこまで考えていたわけではありませんが。

翌年2月に結婚、4月に退職し、5月に渡米しました。アメリカでの生活等については、次回お話ししたいと思います。

あいみっくぽえとりい

詩とイラストによるコラボレーションをお届けします。

絵 H.M.

編集後記

■インフルエンザが記録的に流行っています。ご注意願います。用心していても罹るときは罹りますから防ぎようはありませんが、法律で出勤を禁止されていますから、仕事が溜まって、後々まで尾を引きます。欲しくもないものを貰ってその後処理も自分では、なんか自己処罰のような制度で条理が合いません。医薬の進歩で何とかならないですかね。一錠全快の特効薬とまでは欲張りませんが。それとも法令の緩和ですかね。今号から藤井氏に回想録を書いていただきます。現在のわが国で急速に進行する労働人口の逼迫化を受けて、俄かに「女性活躍社会」といったスローガンが流布していますが、今から40年ぐらい前、日本が男性社会といわれた時代、男尊女卑という言葉も活きていた時代に新卒で製薬会社に就職し、出産、子育てを経て、最後は外資系の大企業で部長職を勤め上げて昨年後半に停年退職を迎えたキャリア女性の回想録です。女性として人生で仕事を含め何も断念せずに人として成長し続ける経験談、を期待しております。お楽しみに。（委員長）

■3連休に軽井沢へ行って来ました。年末年始に北海道で生まれて初めてスキー場へ行った主人がスノボーに夢中になり、1月は毎週末狭山に出掛け、今回の小旅行はその成果を山で体感するのが目的。体操をやっている主人は転倒も怪我も一切恐れず、上級者専用コースにも積極的に挑戦し、めきめき腕を上げる一方、私は15年振りのスキーで案外転びはしないものの、運動神経の悪さと臆病な性格のため一向に上達しません。スポーツは、生まれ持った能力の他に、怖いもの知らずであることも大切なようです。それでも、雪に埋もれた携帯電話を拾ったり、崖から落ちそうな人を救出したり、アウトレットで知り合いのフランス人夫婦に遭遇したり、と様々なハプニングを経験し、冬の楽しみが1つ増えたと思いながら過ごす今日この頃です。(Haricot46)

■この冬、過去最高に流行っているインフルエンザに対抗しなければいけないのに、お気に入りの老舗洋食屋さんが閉店になることを知り、意気消沈し、食欲減退。銀座のど真ん中にあるそのお店はシチューとカレーが評判で、中でもシーフードクリームシチューは絶品でした。初めてそれを口にしたときに、小さいころに大好きだったお店の味を思い起してびっくりしましたが、偶然にも先代も現在の2代目もそこで修行していたということを聞き、納得。以来、年に1，2回は足を運ぶお気に入りに。この1か月では3回お店に伺い、名残惜しい味を堪能しました。その中で再開のため新店舗を探されていると知り、再開の日を待ちながら食いしん坊記を重ねることを誓って食欲は復活となりました。（食いしん坊女子）

■皆様、今年もどうぞ宜しくお願い致します。本号より、藤井様の連載が始まります。皆様もよくご存じかと思いますが、とても定年退職を迎えられたとは思えない若々しく美しいとても素敵な女性です。次号もどうぞお楽しみに。本誌あいみっくは第40巻、私も40歳、今年も頑張ります。（ダメ母）

一般財団法人 国際医学情報センター　サービスのご案内

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

ファーマコビジランスサービス

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

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

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

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

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

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

文献複写・検索サービス

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

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

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

ハンドサーチサービス

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

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

翻訳サービス

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

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

データベース開発支援サービス

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

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

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

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

学会・研究支援サービス

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

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

出版物のご案内

■ 医学会・研究会開催案内(季刊)
高い網羅性でご評価いただいております。

一般財団法人国際医学情報センター
http://www.imic.or.jp

お問合せ電話番号
営 業 課 :03-5361-7094
大阪分室 :06-6203-6646