

CONTENTS

Editorial		
国際舞台への日本の医療躍進へ向けて	中谷 比呂樹	1 (1)
第5回RS学会学術大会会長講演 「21世紀におけるレギュラトリーサイエンスの 学術体系化を目指して」から	笠貫 宏	2 (2)
医学統計学シリーズ 第35回 バイアスによる効果指標の調整	森實 敏夫	8 (8)
連載 論文発表の倫理 ③① 発表倫理から論文の書き方を再考する	山崎 茂明	19 (19)
「この人・この研究」 第29回 宮道 和成先生		23 (23)
特集 オープンアクセス オープンサイエンス/イノベーション時代の到来1 ～オープンアクセスの始まりを振り返る	林 和弘	26 (26)



表紙写真（撮影：山口健治）

横須賀、トタンの外壁、西日差すアパート、そんな昭和な街の丘の上。梅の古木に今年も花がつけました。

あいみっく Vol.37-1

発行日 2016年2月15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、秋山亜由美、大村一智、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



国際舞台への 日本の医療躍進へ向けて

一般財団法人国際医学情報センター顧問
前WHO事務局長補
中谷 比呂樹

2016年は、我が国のグローバル・ヘルス界の大きな変革の年となる。なぜならば、世界は大きなパラダイムシフトの途上にあり、日本の経験・技術がダイレクトに役立つようになってきていること、そしてG7主催国という国際世論を形成するまたとない巡り合せとなっているからである。まず、パラダイムシフトについて述べよう。21世紀初頭からの国際保健はバブルの感を呈してきた。膨大な量のODA（政府開発援助）が保健分野で途上国に流れ、感染症対策を中心とした医薬品産業と関連のコンサルタント業界は活況を呈したが、我が国は資金提供国としての貢献にとどまった。その牽引役であった国連ミレニアム開発目標（MDGs: Millennium Development Goals）が2015年末で終了し、今年、新たな目標として定められた「持続可能な開発目標（SDGs: Sustainable Development Goals）」の出発年である。このSDGsは、17のゴール（目標）と169のターゲット（項目）からなり非常に包括的である。例えば、貧困、農業、健康と福祉の増進、学習、ジェンダー平等、水と衛生、エネルギー、経済成長および雇用、インフラ構築、国際格差是正、都市、生産消費形態、気候変動、海洋資源を保全、生態系の保護・回復・持続可能な利用、平和で包括的な社会の促進、グローバル・パートナーシップといったものが目標に含まれている。これらは、戦後70年平和国家として歩み、公害や度重なる自然災害を乗り越えて、世界に先がけて超高齢者社会を迎えつつある日本の経験が後続の国々に大きな教訓を与えることができる分野である。例えば、日本は1961年に国民皆保険を成し遂げたが、アジア諸国は今や一斉に保険制度導入を考えている。この際、高度成長期・人口増加時の制度設計を、低成長・人口減少を目前に控えてスリム化・維持可能なものとしようとする日本の試行は、我々より早いスピードで高齢化しつつあるアジア諸国には、壮大な社会実験として映っている。また、疾病構造にしても、既に世界人口の7割は中所得国に居住し、その主要死因は我が国と大差なく、日本の高品質な医療プロダクトをもっと役立ててもらおう環境が整ってきた。すなわち、日本の医療界の力量、技術、プロダクトがダイレクトに貢献でき、また、日本の成長にも資するウィン・ウィンの機会が目の前にあると言える。最後が、国際世論形成である。既に安倍晋三内閣総理大臣は、Lancet誌に二度にわたり寄稿してG7議長国としての考えを明らかにされている。具体的には、エボラ禍のような公衆衛生危機を繰り返すことがないようにする仕組みづくりや、各般の医療需要に対応できる保健基盤の整備など積極的な情報発信が行われている。加えて、外務省では国際保健戦略を、内閣府では日本再生の為に成長戦略の一つの柱に「高品質な日本式医療サービス・技術の国際展開」を掲げて、インバウンドとアウトバウンド医療双方へ刺激を与え始めている。厚生労働省でも内外を俯瞰した保健医療2035が作成され、「保健医療の価値を高める」、「主体的選択を社会で支える」、に加えて、「日本が世界の保健医療を牽引する」を3本柱に掲げている。これらの点や線がつながって面として広がり、世界中の多くの人達に理解して頂き、大きな流れをつくり、日本や世界に貢献するためには、意思疎通のツールである国際情報の発信が質量ともに圧倒的に拡大される必要がある。この点、IMICとその関係者への期待も大きいと考えられるのではなかろうか。



第5回RS学会学術大会会長講演 「21世紀におけるレギュラトリーサイエンスの 学術体系化を目指して」から

笠貫 宏

Hiroshi Kasanuki

早稲田大学特命教授

医療レギュラトリーサイエンス研究所

はじめに

1987年、内山 充氏はレギュラトリーサイエンス（以下RS）の概念を提唱した。RSは“適正規制科学”と“評価科学”の側面を持ち、評価科学は科学の所産を人間との調和の上で、最も望ましい姿に調整して方向付けていく科学であり、健康や環境に対する有害性を予測し防止する科学だとしている。とくに評価科学という先見性の高い概念は極めて学際性が高く、未だに学術体系化はなされていない。そのためRSという名称が汎用されているにもかかわらず、日本語（適正規制科学、規制科学、規範科学、医薬品評価学、医薬品開発規制科学等）や定義や内容に相違があり、科学論争を含む多くの議論がなされている。

21世紀にはいり、RSの重要性が注目され、我が国では、厚生労働省、農林水産省、PMDA（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）、国立医薬品食品衛生研究所等の行政機関や研究機関は積極的にRSに取り組み、産業界と学界の関心も高まり、大学講座、連携大学院、RS学会、医薬品・医療機器RS財団などで研究・教育・研修・人材育成が行われている。そして2011年には第4期科学技術基本計画ではRSの定義が明記され、その強化がうたわれている。21世紀において科学技術と人・社会の調整・最適化を図るためには、RSが極めて重要不可欠な学術領域になることは明らかであり、個別学術領域のみならず学術全般のパラダイム転換による真の文理融合を実現する新しい学術体系の構築が求められている。

第5回RS学会学術大会テーマは「医薬品医療機器等法、大変革期を制御するレギュラトリーサイエンス」であったが、本文は会長講演「21世紀におけるレギュラトリーサイエンスの学術体系化を目指してから」の

一部をまとめたもので、RSの評価科学としての学術体系化の考え方について概観し、医薬品等を対象とする医療RSについては評価科学の一面に言及する。

1. レギュラトリーサイエンスの概念・定義からみる 評価科学

内山氏がRSは、科学技術の成果を、「人と社会」に調和させ、真に役立たせるために必要な独自の科学分野で、「予測、評価、判断の科学」としたうえで、文明社会では、あらゆる分野に適用され、基盤を支え有意義な発展を促す必須の科学分野であるとしている。欧米でも薬害、公害・地球温暖化・放射能被爆等の環境問題に関するRSが議論されており、医薬品・医療機器・再生医療など医療に関わる医療RS、食品に関わるRS、環境に関わるRS、原子力発電などエネルギーに関わるRSなどがある。それぞれ対象とする科学技術によって評価方法や判断基準は異なると考えられ、全ての対象の基盤となるRSの学術体系の構築が必要であり、それは21世紀における人類生存に貢献する重要な学問領域に展開すると考えられる。

内山氏はさらに基礎科学をWhyの科学、応用科学をHowの科学とし、RSをWhichの科学ととらえ、科学技術を人・社会に最適化し、既存の科学とは異なる価値尺度と科学的根拠による適正な評価をすることだとしている。東日本大震災後の2011年8月に報告された第4期科学技術基本計画では、「科学技術を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づく確かな予測・評価・判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学」と定義され、内山氏の評価科学の概念が反映されている。2014年の健康医療戦略推進法では、RSは「医療分野の研究開発の成果の実用化に際し、その品質、有効性及び安全性を科学的知見に基づき適正かつ迅速に予測、

評価及び判断することに関する科学」、2015年の農林水産省のRS研究推進計画では、RSは「科学的知見と規制などの行政施策・措置との間を橋渡しする科学」であり、適正規制科学と捉えられる。

私は2010年度の東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院におけるRSのシラバスで、「医療にかかわる科学技術が、人・社会へ真の利益をもたらすための予測・評価・決断科学である。新医療技術のリスク/ベネフィット/コストの評価及び社会と関連する諸問題を、科学的根拠に基づいて解決するために、自然科学と人文社会科学を網羅する極めて学際的な領域であり、未だ学問体系は確立されていない。」とした。その特徴はRSを評価科学と位置づけし、科学技術の成果のベネフィット・リスクの評価にコスト・ベネフィット評価を加えたこと、及び評価・判断に止まらず決断ないし意思決定としたことである(図1)。

II. 評価科学としてのレギュラトリーサイエンス

1) 21世紀の科学・科学技術のパラダイムシフトと評価科学

20世紀において科学は急速な進歩を遂げ、人間社会に多大な利便性と効率性などの恩恵をもたらす一方、薬害、環境問題など甚大な不幸をもたらした。そして

(シラバスより)(2010年度)
医療レギュラトリーサイエンス 概要・到達目標

- ◆ 医療技術の急激な進歩、社会構造、価値体系の変化のもと行政による新たな規制と調整(最適化)が求められている。
- ◆ 医療にかかわる先端科学・技術が、人・社会へ真の利益をもたらすための予測・評価・決断科学である。
- ◆ 新医療技術のリスク/ベネフィット/コストの評価及び社会と関連する諸問題を、科学的根拠に基づいて解決するために、自然科学と人文社会科学を網羅する極めて学際的な領域であり、未だ学問体系は確立されていない。
- ◆ 21世紀において、急速に進歩する医学、理工学、薬学等の自然科学と、複雑化、多様化する人文社会科学を融合した新たなサイエンスとして創造することを到達目標とする。

図1 2010年度東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院におけるレギュラトリーサイエンスのシラバス

21世紀に向けて大きな3つのパラダイム転換が起きた(図2)。第1は1975年にアシロマ会議で「遺伝子組み換えに関するガイドライン」がだされ、Institutional Review Board (IRB)における科学者共同体の専門家によるものから非専門家を含む評価というパラダイム転換が起こった。第2は科学技術が惹起する負の側面を制御するため、1987年デンマークの「コンセンサス会議」で市民参加型手法によるテクノロジーアセスメントが開始され、市民が技術の評価に参加するというパラダイム転換が起こっている。第3は1999年のブタペストの世界科学会議における「科学と科学知識の利用に関する宣言」であり、20世紀までの科学は知識のための科学であり、進歩のための自己完結型・純粋な真理の探究から、新たに「社会の中の科学と社会のための科学」が加わり、社会のためというパラダイム転換が起こった。そうした背景において、多くの社会的課題解決のため、新たな科学の概念が提唱されている。1972年にWinbergの「トランス・サイエンス」、1994年Gibbonsの「モード2 科学」、1999年Ravezの「ポスト・ノーマル・サイエンス」である。トランス・サイエンスは科学と政治の領域で権力が科学によって問うことは出来るものの、科学によって答えることの出来ない問題からなる領域、ポスト・ノーマル・サイエンスはシステムの不確実性のもとで通常の科学では予測・判断出来ない問題に対する意思決定論である(図3)。これらはRSと類似の概念である。

RSは社会の中で科学技術の位置づけを研究する科学技術社会論としても議論されているが、科学技術と人・社会の調整・最適化を図るといった評価科学としてのRSには文理融合(自然科学と人文社会科学の融合)が不可欠であり、多次元の分析と多くの学問領域が協力する研究活動による学際的活動(multi-disciplinarily, trans-disciplinarily, Inter-disciplinarily)が必要である。しかし従来のディシプリンという学術専門分野の通常科学、自然科学・人文社会科学や基礎・応用科学という分類には限界があり、学術領域のパラダイム転換の

21世紀に向けての 3つの科学のパラダイム転換

1975年: アシロマ会議「遺伝子組み換えに関するガイドライン」
⇒IRB Institutional Review Board

科学者共同体による専門家の評価から非専門家を含む評価のパラダイム転換

1987年: 参加型テクノロジーアセスメント(市民参加型手法によるTA)
デンマークで「コンセンサス会議」開始

市民が技術の評価に参加するというパラダイム転換

1999年: 世界科学会議(ブタペスト)「科学と科学知識の利用に関する宣言」
知識のための科学、平和のための科学、発展のための科学から

社会の中の科学と社会のための科学というパラダイム転換

図2 21世紀に向けて大きな3つの科学・科学技術のパラダイム転換

トランス・サイエンスとポスト・ノーマル・サイエンスの関係

トランス・サイエンス

トランスサイエンス

科学 政治

科学によって問うことは出来るが、科学によって答えることの出来ない問題からなる領域

ポスト・ノーマル・サイエンス

基礎科学	応用科学	専門家へ依頼	ポスト・ノーマル・サイエンス
------	------	--------	----------------

「拡大されたピアレビュー」共同性

図3 トランス・サイエンスとポスト・ノーマル・サイエンスの関係

みならず科学全般のメタパラダイム転換も必要と考えられる。

2) 評価科学における科学技術の評価・意思決定プロセス

私はRSを「人・社会へ真の利益と幸福をもたらすため、科学技術の成果のベネフィット・リスク・コストを的確に予測・評価・判断し、意思決定する科学であり、“生きること”と“よく生きること”という実践的価値を含めたダイナミックな評価・意思決定の連鎖からなる統合システム科学である」と考えている。図4は医療RSを例にして考え方を示している。医薬品等を人・社会に役立てるため、前臨床試験、トランスレーショナルリサーチ、治験・臨床試験による情報の収集と批判的吟味を行い、ベネフィット・リスクの科学的評価に価値判断を加味した総合評価による科学的合理性と社会的合理性を判断し、最適化を図り、意思決定される。意思決定された結果は常に検証され、そして次の評価・意思決定に活用される。フィードバックというよりフィードフォワードというべきで、意思決定の連鎖によるダイナミックなシステムである。意思決定者は、検証結果を受け入れる前向きな勇気と誠実さと責任感を持ち、説明責任を果たすことが必要である。それらの全過程において、「人間の尊厳」を最優先とする哲学・生命倫理が基盤となり、自然科学と人文社会科学を融合する作業が実践される。

一般に医学・薬学・工学などの自然科学は合理的で確実性の高いものと考えられているが、科学的合理性は絶対的なものではなく、その厳格な評価は容易ではない。フリードマンは「科学研究の最も一般的な成果は、不確実性である」と述べているように、科学者は科学に対して不確実性を認識し対処する能力と謙虚さが求められる。さらに人文社会科学における合理性の判断は、人・社会における価値観の多様性を含めて不確実性は大きい。従って、各ステークホルダーの参加により意思決定の主体の多様性の保証、必要な情報の開示や選択肢の多様性の保証が必要となる。そのためには評価・意思決定プロセスの透明性と公開性を保証し、

手続きを明確にすることが重要である。意思決定の研究の歴史は長く、研究者は哲学者、数学者、精神分析者、経済学者、経営学者、社会心理学者など専門領域も研究内容も多様である。意思決定研究は、合理性を求める規範的研究と心理的過程を解明する記述的研究に大別されている。科学技術の評価・意思決定には、統計的決定理論などの規範的研究、価値判断を含む意思決定には主観的な記述的研究が必要になる。従って、RSにおける評価・意思決定のための規範的かつ記述的的意思決定という新たな方法論を創出するため、関連する自然科学者と人文社会科学者による学際的研究が必要である。

3) 評価科学における専門家と非専門家の合意形成

アシロマ会議などでみられるように、科学技術の不確実性と人間社会の価値の多様性の中で、専門家から答えを得ることはできない課題を抱え、科学技術の評価への非専門家ないし市民参加が求められている。専門家の傾向としては、専門用語の使用、客観的に厳密な把握、確率からの評価、楽観的なバイアスなどがあり、非専門家の傾向としては、自分の利便の優先、主観的な情報の優先、判断基準の個人差、悲観的なバイアスなどが指摘されている。そのことを専門家と非専門家は相互に理解することが必要であり、専門家も自らの個別の専門領域以外は非専門家であることを認識することが必要である。市民参加には非参加、形式的参加、実質的参加があり、その仕組みにはコンセンサス会議、市民陪審、フォーカス・グループ、サイエンス・カフェなどがある。我が国においても2005年には「科学技術コミュニケーション元年」が宣言され、啓蒙型コミュニケーションから対話型（双方向性）コミュニケーション、参加型テクノロジーアセスメントが謳われている。2006年の第3期科学技術基本計画では、「社会・国民に支援される科学技術」「国民への科学技術への主体的参加の促進」「科学技術シビリアン・コントロール」と記されている（図5）。現在は行政機関の審議会や各機関の倫理審査会において専門家と非専門

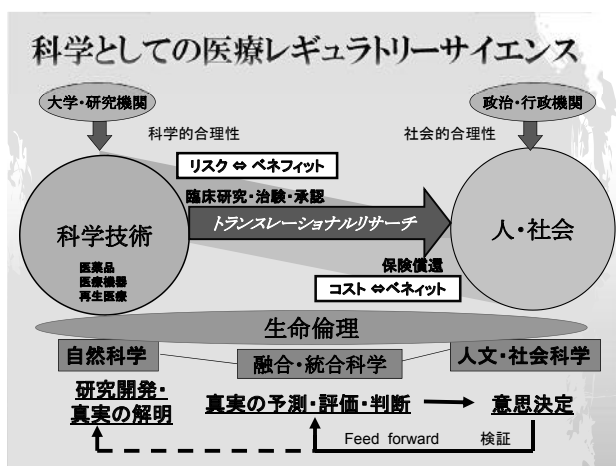


図4 医療レギュラトリーサイエンスの概念図

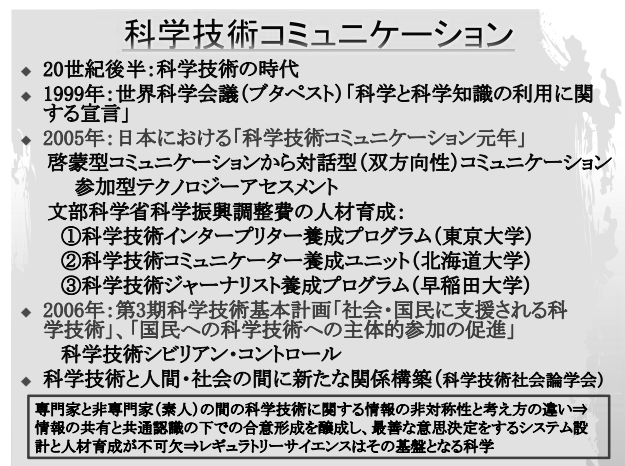


図5 我が国における科学技術コミュニケーションの流れ

家による議論を通じて合意形成が図られ、時にパブリックコメントが行われ、決定される。しかし21世紀における科学技術の評価について専門家と非専門家ないし市民の合意形成を醸成し、最善の意思決定をするためのシステム設計とそのリーダーとなる人材育成が必要であり、その基盤になるのがRSと考えられる。

III. 医療レギュラトリーサイエンスにおける評価科学

医師の診療行為は、問診－診察－検査－診断－治療の過程でインフォームドコンセントを得て実践する。Minds診療ガイドライン作成に基づき、厳密なシステムティックレビューを行い、エビデンス収集とアウトカム、エビデンス評価・統合によりガイドラインを作成する。医療の現場は自然科学・人文社会科学の融合であり、基礎科学でも応用科学でもないWhichの科学ともいえる。臨床研究・試験のエビデンスに基づく患者に対するベネフィット・リスク評価・判断・意思決定のプロセスであるという観点からは、臨床医学は個に対するRSとも考えられる(図6)。医療レギュラトリーサイエンスにおける評価科学は広範な領域を含むが、

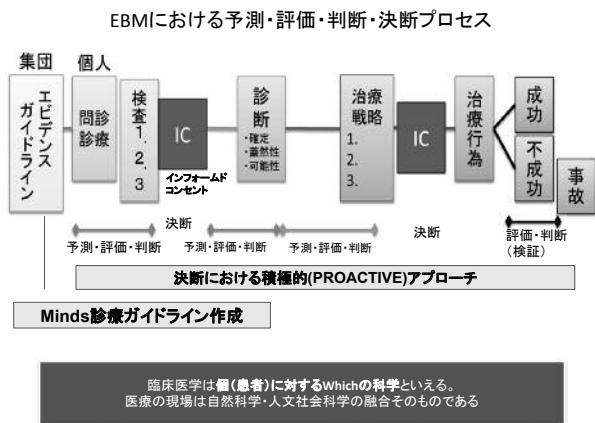


図6 エビデンスに基づく医療 (EBM) における予測・評価・意思決定プロセス

ここでは医薬品等の承認時のベネフィット・リスク評価を中心に考える。

1) ベネフィット・リスク評価

医薬品・医療機器・再生医療の評価が困難なのは、科学技術とくに人間を対象とする科学技術の不確実性に加え、臨床研究・試験データの精度、情報不足などの情報の不確実性が大きいためである。第1段階は的確な予測に基づくベネフィット評価・リスク評価・バランス評価そしてベネフィットの最大化とリスクの低減による最適化という総合評価・判断を行い、意思決定をする。第2段階はベネフィット・コスト分析・総合評価と判断を行い、意思決定する(図7)。ベネフィット・リスク評価は誰が、何時、何の目的で行うかによって異なる。規制当局、企業、研究機関、医療機関、患者・団体、国民という立場で価値観が異なるためである。またベネフィット・リスク評価は医薬品と医療機器と再生医療で異なり、前臨床試験、トランスレーショナルリサーチ、治験・臨床研究、市販後調査・臨床試験・研究という各ステージにおいても異なる。さらに私は医療機器に関する承認と市販後安全対策の2つの部会長を約10年間努めたが、承認審査時においても、市販後安全対策の内容を加味したベネフィット・リスク評価と意思決定が必要である。審査時の情報による科学的根拠のみならず疾病の重症度、難病、治療目的、代替治療の有無、患者数、患者のニーズ、社会のニーズなどの社会的要因を加味したベネフィット・リスク評価をしたうえで、医師基準、施設基準、研修、ガイドライン、全症例登録などの市販後安全対策の条件付き承認によって、承認審査時の評価・意思決定は異なってくる(図8)。

欧米では2009年頃から承認審査時の医薬品のベネフィット・リスク評価についての組織的取り組みが本格

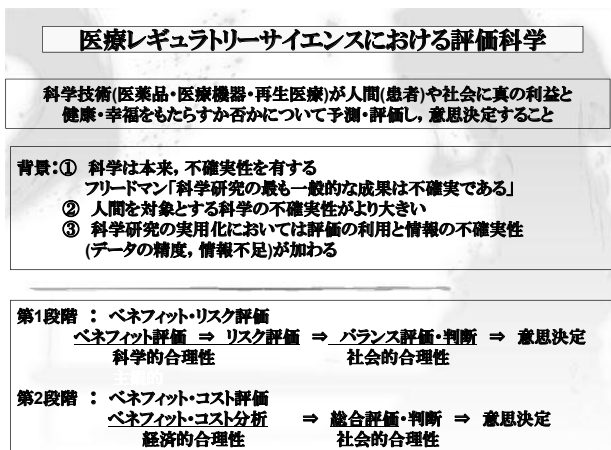


図7 医療レギュラトリーサイエンスにおけるベネフィット・リスク評価とコスト・ベネフィット評価

承認時ベネフィット・リスク評価と市販後安全対策の関係

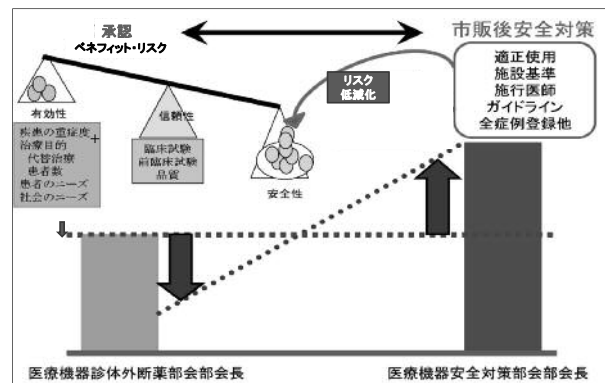


図8 承認時ベネフィット・リスク評価と市販後安全対策の関係

化し、考える道筋と評価の手順を示すフレームワークが提案されている（図9）。欧州のEMA（欧州医薬品庁）では定量的方法、米国のFDA（アメリカ食品医薬品局）では定性的方法が推奨されているが、人間の判断を定量的な方法のみで決定できないこと、人間に関わる情報を量的に表現することは困難であること、多くの推定・仮定に依存すること、利用可能な情報が不足していることから、定量的方法でも限界があることは事実である。しかし、フレームワークを標準化することで、評価・意思決定のプロセスを可視化することによって透明性と説明責任を保証することが可能になる。我が国においても早急に医薬品のみならず医療機器・再生医療のベネフィット・リスク評価のためのフレームワーク作成と意思決定のプロセスの透明化に取り組むことが必要である。

2) コスト・ベネフィット評価

1990年代以降、イギリスを中心として欧米では医薬品の経済評価が注目されている。また欧州ではエビデンスに基づく医療（Evidence-Based-Medicine）から価値に基づく医療（Value-Based-Medicine）へとパラダイム転換が起こっている。日本では、2012年以降、保険適用の評価に際し費用対効果の導入の検討が急速に進められている。2013年に作成された「医療経済評価研究における分析手法に関するガイドライン」では、費用対効果分析と評価と意思決定の3段階に分かれ、コスト・ベネフィット評価においても、費用対効果分析の解釈に加えて、臨床的、倫理的、社会的要素などの影響を考慮して総合評価をすること、そして意思決定では人間の尊厳、人間の平等、生存、医薬品の価値評価などを行うとされている。2014年の「日本再興戦略」では「医療分野のイノベーションの恩恵を受けたい」という患者ニーズと医療保険の持続可能性という双方の要請に応えるよう、2016年度を目途に費用対効果の観点を試行的に導入する」、2015年「経済財政運営と改革の基本方針2015」では、「試行的導入した上で、速やかに本格的な導入をすることを目指す」とされている（図10）。我が国独自の価格決定システムにおけるコスト・ベネフィット分析・評価・意思決定の位置づけの検討が課題である。

3) 規制とイノベーション

医薬品・医療機器等の規制は薬事法である。1960年に制定された薬事法は2014年11月、「医薬品医療機器等法（いわゆる薬機法）」にと改正された。薬機法の目的は、品質、有効性及び安全性の確保並びにこれらの使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止のために必要な規制（レギュレーション）を行うとともに、医療上必要性が高い医薬品等の研究開発の促進（イノベーション）のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ることである。換言すれば、規制とイノベーションの調整・バランスを取ることが薬機法の目的といえる。日本では2004年設立されたPMDAの審査・相談業務の改善と充実が急速に推進さ

れ、2015年には研究開発の推進業務に当たる国立研究法人日本医療研究開発機構（AMED）が設立され、先駆け審査制度など研究開発推進のための制度改革が急速に進められている。これまでイノベーションはアクセル、規制をブレーキに喩えられていたが、著者は規制が制御のみならず促進因子になり、両者は噛み合うギアにも喩えられると考えている（図11）。規制は主にリスク・ベネフィットの側面からのアプローチであり、イノベーションは主にコスト・ベネフィットの側面か

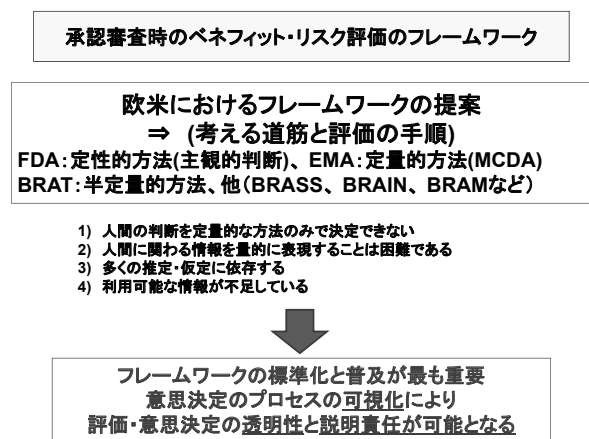


図9 承認審査時のベネフィット・リスク評価のフレームワークの意義

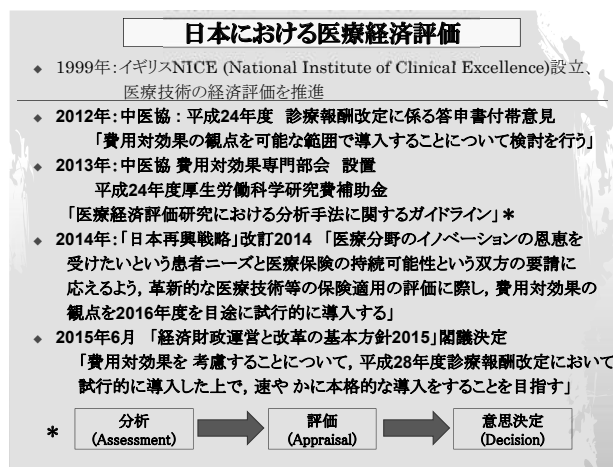


図10 日本における医療経済評価の流れ

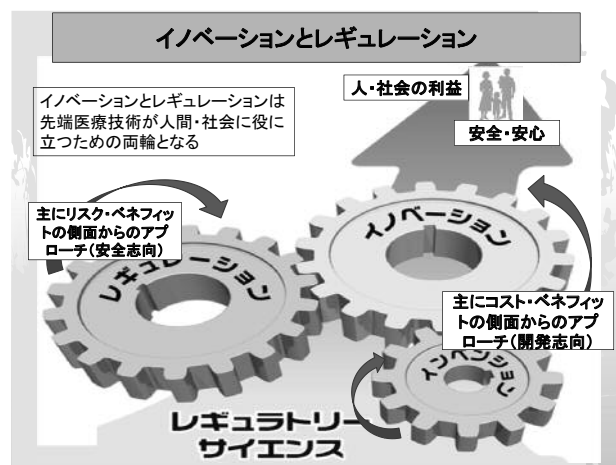


図11 シーズ・イノベーション・レギュレーションの連関

らのアプローチと言える。前者は安全志向、後者は開発志向ともいえる。2009年日本学術会議・日本の展望委員会による「第4期科学技術基本計画への日本学術会議の提言」には、「自然科学と人文社会科学の連携による「安全の科学（レギュラトリーサイエンス）の構築」と記載されている。今回は安全の科学としてのRSには言及できなかったが、RSの重要な側面である。イノベーションと規制が人・社会に真に利益をもたらすために調整し、最適化を図る評価科学がRSと考えられる。

おわりに

20世紀後半に著しく進歩した科学技術は、人・社会に福音をもたらすと同時に、不幸をももたらしたが、科学技術なしでは人・社会は成り立たない。RSは、科学技術が人・社会に真の利益と幸福をもたらすために、科学技術の成果のベネフィット・リスク・コストについての的確に予測・評価・判断・意思決定する科学であり、“生きること”と“よく生きること”という実践的

価値も合わせたダイナミックな意思決定の連鎖からなる統合システム科学と考えている。「科学技術と人間社会」の構築、そして内山氏が指摘する「信頼社会から評価社会」を実現する科学としての学術体系化が求められている。本文では科学技術全般に共通する評価科学としてのRSの意義と考え方を概観したが、その学術体系の道程は未だ遠いと思われる。研究が最も先行している医薬品等を対象とする医療RSの学術体系化を目指すことが優先されると考えられる。その過程でRS全体像の把握が可能となり、また医療RSにより医薬品・医療機器・再生医療の評価のみならず、医療の制度・システムの評価が可能となり、さらに医療RSは日本における医療資源の再配分を含めた少子超高齢社会における新たな医療にかかわる制度設計への展開が期待される。

※本文は講演をまとめたもので、引用文献は省略しています。



笠貫 宏
Hiroshi Kasanuki

Profile

専門

レギュラトリーサイエンス、内科学、循環器病学、臨床不整脈学、心臓電気生理学、臨床薬理学、心身医学

略歴

- 1967年 千葉大学医学部卒業
- 1997年 東京女子医科大学循環器内科学講座 主任教授
東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所 所長
- 2009年 早稲田大学生命理工学研究科 教授
- 2013年 早稲田大学 特命教授。同年9月 東京女子医科大学 学長
- 2014年 早稲田大学 特命教授。医療レギュラトリーサイエンス研究所 顧問

その他

レギュラトリーサイエンス学会理事、日本臨床試験学会理事、日本循環器心身医学会理事長、日本蘇生協議会最高顧問、日本性差医学医療学会理事、日本循環器学会、日本心臓病学会、日本不整脈学会、日本心不全学会、日本心電学会、日本心臓リハビリテーション学会、日本補完代替医療学会、日本予防医学会などの理事を歴任

厚生労働省 薬事・食品衛生審議会 薬事分科会委員、医療機器安全対策部会部会長、医療機器・体外診断薬部会部会β長、医薬品再評価部会委員、ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会委員、審議参加と寄付金等に関する基準策定WG委員、医道審議会薬剤師分科会委員などを歴任、

医薬品医療機器総合機構 専門委員、医療機器不具合検討会委員、不具合評価体制に関する検討会委員等、薬学教育評価機構総合評価評議員など



シリーズ
第36回

バイアスによる 効果指標の調整

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

第24回で臨床研究におけるバイアスの評価について述べ、Turnerら¹⁾の提唱するバイアスの導出法、バイアスによる効果指標調整のモデルについて紹介した。Turnerらのこの方法は、英国 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) のDecision Support Unit (DSU) のための論文の中で、Diasら²⁾により、エビデンス統合すなわちシステマティックレビューにおけるバイアス調整の包括的な方法の一つとして言及されている。また、Darvishianら³⁾は、インフルエンザワクチンの効果についてTurnerらの方法を用いたシステマティックレビューを発表しており、バイアス調整後もインフルエンザワクチンの有効性が証明できたことを報告している。

Turnerらの方法は、バイアスのモデルとして理論的に構成されており、統計学的なモデルを適用して、さまざまなバイアスをその不確実性と大きさの両方を取り込んで効果指標の値と信頼区間を調整するためのものである。ランダム化比較試験だけでなく、準ランダム化比較試験や、過去の症例を対照として比較したコホート研究などもバイアスで効果指標の値を調整したうえで、メタアナリシスで統合することを可能にする。

また、彼らがいうバイアスは内的バイアスInternal biasと外的バイアスExternal biasがあり、後者は、外的妥当性、適用可能性、また非直接性indirectnessと同じ概念である(図1)。外的バイアスも評価することで、クリニカルクエスチョンとの適合性を評価し、それらの結果も効果指標の値の調整に用いることができる。

バイアスの評価は研究論文の記述の中から、なにかを手がかりにして、何らかの根拠を持って、すなわち透明性を確保しながら、推定することである。したがって評価者の判断を必要とし不確実性を伴うものである。そのため、複数の評価者が評価すると、異なる評価結果を得る⁴⁾ことは当然のことであるが、Turnerらの方法はそのような場合にも、バイアスの大きさと分散あるいは標準偏差の値の中から、中央値を用いる方法などで複数の評価者の代表的な評価を結果に反映させることが可能になっている。

Turnerらの方法は非常に優れているが、複雑なため、統計学的な知識が十分ないと理解が難しく、また何らかのツールがないと、実行が困難と考えられる。今回は、Turnerらのモデルを理解するための基本事項の解説と、Microsoft Excelで計算表の作成を行ってみたいと思う。

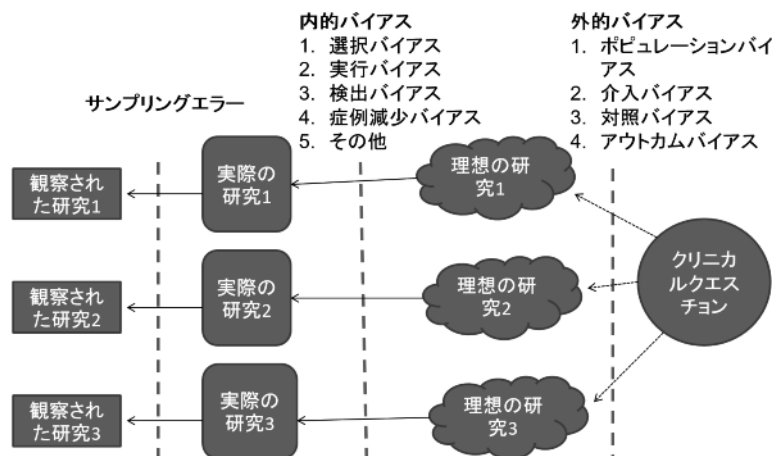


図1 Turnerらの比較試験におけるバイアスのモデル

バイアスの導出

バイアスの導出については第24回で述べたとおりである。まとめると、1) クリニカルクエスチョン (CQ) (リサーチクエスチョン) を記述する、2) CQのPICO¹に基づいて、内的バイアスすなわちいわゆるバイアスリスクの無い理想の研究のミニプロトコルを作成する、3) CQのPICOと理想の研究のPICOの差を外的バイアスすなわち非直接性として評価し、理想の研究と実際の研究の差を内的バイアスすなわちバイアスリスクとして評価する。実際には、クリニカルクエスチョンを設定して、PICOの定義を決めれば、外的バイアスの評価は十分可能であり、ミニプロトコルの作成は省略しても問題ないと考えられる。

それぞれのバイアスの評価には導出表を用いて、それぞれのバイアスの項目をいったんYes, No, Unclearの3段階で評価し、それらをまとめてドメインごとにNone (RR 1.0), Low (RR0.9-1.0), Medium (RR0.7-0.9), High (RR<0.7) のような4分類で評価したうえで、平均±SD (標準偏差) の下限値と上下値を、スケールを見ながら設定する。

内的バイアスの評価の際には、“もし介入には効果がない場合、サンプリングエラーは無いとして、このバイアスだけでどれくらいの見かけ上の効果が表れるか？”に答えるつもりで、それをリスク比 (RR, Risk Ratio) あるいはオッズ比 (OR, Odds Ratio) で表した値を設定する。リスク比やオッズ比を対数変換すると正規分布に従う。したがって、平均値±SDは正規分布では中央の67%の範囲に相当する。その範囲の外に入る確率の2倍の確率の範囲を設定することになる。もともとバイアスの評価に精度を求めるのは困難であること、この程度の範囲を用いるのが実用的であることからこのような設定方法が提案されていると理解される。

外的バイアス (非直接性) の評価の際には、“もし介入には効果がない場合、内的バイアスがない理想の研究であっても、この外的バイアスだけでどれくらいの見かけ上の効果が表れるか？”に答えるつもりで同じように評価する。

バイアスの効果のモデル

加算バイアス

最初にバイアスが一つだけの場合で考えてみよう。たとえば、バイアスがアウトカムに影響を与え、バイアスの効果だけでRRが0.9という結果が得られるとする。もし、介入には全く効果がない場合を考えると、介入はアウトカムに全く影響を与えないので、結果はRR 1.0になる。介入とバイアスの両方の効果はRR=0.9×1.0=0.9として現れるはずである。

同様に、バイアスの効果がRR=0.9、介入の効果がRR=0.8の場合であれば、両方の効果はRR=0.9×0.8=0.72として現れるはずである。

後者の例でRRを対数変換 (自然対数をlnで表す) すると、 $\ln(RR) = \ln(0.9 \times 0.8) = \ln(0.9) + \ln(0.8) = \ln(0.72)$ と書き換えることができる。対数スケール上では2つの対数変換したRRの値の加算によって全体の効果を表すことができるので、このような作用の仕方をするバイアスをTurnerらは加算バイアス additive biasと呼んでいる。

介入の効果もバイアスの効果も対数変換したRRやORで表した場合には、正規分布に近似できるので、2つの値を加算した値の分布の分散は2つの分散の合計になる。したがって、この加算バイアスのモデルを用いると、パラメータとして平均値と分散の2つを取り扱い統合することができる。

対数スケール上で議論を進めるが、介入の効果の母集団におけるパラメータ、すなわち真の値を θ 、その分散を s^2 、サンプルの値、すなわち実際にデータとして得られる値 (観察値) を y で表すと、 y は平均値 θ 、分散 s^2 の正規分布からのランダムサンプルになる。これを次の式で表す：

$$y \sim f(\theta, s^2)$$

$f()$ は関数の意味であるが、ここでは正規分布の関数を想定している。他の分布関数を用いることも想定してこのような表記が用いられている。

同じように観察されたバイアスの効果を δ 、真の値を μ その分散を σ^2 で表すと、これらの関係は次の式で表すことができる：

$$\delta \sim f(\mu, \sigma^2)$$

したがって、バイアスの効果を受けた場合には、実際にデータとして得られる効果指標の値 (観察値) y は次の式で表すことができる：

$$y \sim f(\theta + \mu, s^2 + \sigma^2)$$

効果指標の観察値からバイアスの効果を除いた、すなわちバイアスで調整した効果指標の値は次の式で表すことができる。この式は上記の加算バイアスの統計学的モデルを表している：

$$y - \mu \sim f(\theta, s^2/\alpha) : \alpha = s^2/(s^2 + \sigma^2)$$

この式では、 $s^2 + \sigma^2$ を α という項目を導入して表している。 α は $\sigma^2=0$ の場合すなわちバイアスの値が1つの値に限定され、不確実性がない場合、1となるため、バイアスで調整した効果指標の値の分散はバイアスの影響を受けない。一方で、 σ^2 が大きくなるほど α は小さくなり、バイアスで調整した効果指標の値の分散が大きくなり不確実性が増す。したがって、 α はバイアスの効果とは関係のない介入の効果の確からしさを表す指標となる。なお、 $s^2 + \sigma^2$ を用いても結果は同じである。

¹ Population, Intervention, Comparator, Outcomeの頭文字

ここまでは、ひとつの研究でバイアスがひとつだけの場合を想定して議論を進めてきたが、研究とバイアスが複数ある場合に拡張すると次のような式で表すことができる。バイアスが1~J個ありバイアスの番号をjで表し、研究が複数あることを前提に研究の番号をiで表している。

J biases, j=1,...,J

δ_{ij} : bias j of study i

$\delta_{ij} \sim f(\mu_{ij}, \sigma_{ij}^2)$

$\delta_i \sim f(\mu_i, \sigma_i^2) : \mu_i = \sum_j \mu_{ij} \quad \sigma_i^2 = \sum_j \sigma_{ij}^2$

$\delta_i \sim f(\sum_j \mu_{ij}, \sum_j \sigma_{ij}^2)$

$y_i \sim f(\theta_i + \mu_i, s_i^2 + \sigma_i^2)$

$y_i - \mu_i \sim f(\theta_i, s_i^2/\alpha_i) : \alpha_i = s_i^2/(s_i^2 + \sigma_i^2)$

これらはすべて対数スケール上での計算である。研究iのJ個のバイアスの影響の総計はそれらの合計値 μ_i 、分散も合計値 σ_i^2 となる。したがって、たとえば2つのバイアスがあって、ひとつは過大評価の方向に作用し、もう一つが過小評価の方向に作用するような場合、その程度が同じなら差し引きゼロとなって、観察された効果指標の値は真の効果指標の値と同じになる。その場合、分散はバイアスの分が加わるので、信頼区間は幅が広くなることになる。

加算バイアスの場合は、内的バイアスも外的バイアスも同じ取り扱い、すなわち対数変換後、加算することが可能である。そこで、内的バイアスをI、外的バイアスをEで表し、外的バイアスと内的バイアスの両方で調整する場合の式は以下ようになる。ただし、真の効果のパラメータである θ はメタアナリシスで統合される一つの値を表し、研究間の分散を τ^2 で表している：

$y_i \sim f(\theta + \mu_i^I + \mu_i^E, s_i^2 + \sigma_i^{I^2} + \tau^2 + \sigma_i^{E^2})$

$y_i - \mu_i^I - \mu_i^E \sim f(\theta, s_i^2/\alpha_i + \tau^2/\gamma_i) : \gamma_i = \tau^2/(\tau^2 + \sigma_i^{E^2})$

そして、 θ の分散逆数法inverse-variance methodによる推定値および θ の標準誤差は次の式で計算される(ハット^は推定値を意味する)：

$$\hat{\theta} = \frac{\sum \frac{y_i - \mu_i^I - \mu_i^E}{s_i^2/\alpha_i + \hat{\tau}^2/\gamma_i}}{\sum (s_i^2/\alpha_i + \hat{\tau}^2/\gamma_i)^{-1}} \quad SE(\hat{\theta}) = \sqrt{\frac{1}{\sum (s_i^2/\alpha_i + \hat{\tau}^2/\gamma_i)^{-1}}}$$

τ^2 の推定値はQ統計値を用いて以下の式で計算される。なお、 τ^2 の推定値が負の値になる場合は、0に設定して計算する：

$$\hat{\theta}_F = \sum_i w_i (y_i - \mu_i^I - \mu_i^E) / \sum_i w_i$$

$$w_i = (s_i^2 + \sigma_i^{I^2} + \sigma_i^{E^2})^{-1}$$

$$Q = \sum_i w_i (y_i - \mu_i^I - \mu_i^E - \hat{\theta}_F)^2$$

$$\hat{\tau}^2 = \frac{Q - (k - 1)}{\sum_i w_i - \sum_i w_i^2 / \sum_i w_i}$$

ここに示す式は分散逆数法のメタアナリシスで用いられるものと同じであるが、各研究の効果指標の値には加算バイアスの効果が加算され、分散には加算バイアスの分散の総計が加算されることによって、調整が行われている。したがって、研究ごとに、バイアスで調整した効果指標の値と分散あるいはその平方根である標準誤差を計算したうえで、通常のランダム効果モデル分散逆数法でメタアナリシスを行えば、バイアスで調整された統合値と信頼区間が得られる。

加算バイアスの例として、Turnerらは以下の例をあげている。

1. 選択バイアス：Historical controlの場合
2. 実行バイアス：盲検化がない
3. 症例減少バイアス：副作用による脱落例を除外する
4. 検出バイアス：盲検化がない

加算バイアスは本来の介入の効果小さくても大きくてもその効果は一定になるのが特徴である。

このモデルを用いて実際にメタアナリシスを行うには、まず、1) 加算バイアスの導出用スケールを用いて複数の評価者がそれぞれのバイアスドメインについて下限値と上限値を設定する(図2)。2) その上で、 μ_{ij} と σ_{ij} を以下の式で求め、評価者ごとに、研究ごとに μ_{ij} の合計 μ_i 、 σ_{ij}^2 の合計 σ_i^2 を求める。3) 複数の評価者の出したこれらの値のうち、中央値を採用する。4) 各研究の効果指標の値からそれら μ_i の中央値を引き算した値を効果指標の値として、各研究の効果指標の分散にそれら σ_i^2 の中央値を加算した値の平方根を標準誤差として求める。そして、分散逆数法によるランダム効果モデルのメタアナリシスを実行する。

下限値を a_{ij} 、上限値を b_{ij} として以下の式で μ_{ij} と σ_{ij} を計算する。 a_{ij} が下限値、 b_{ij} が上限値で中央の1より右側の場合は、逆数の対数とすることに注意。なお、後述する計算表での入力の際はそのままの値を、たとえば0.8のように入力する。：

$$\mu_{ij} = \frac{\ln(a_{ij}) + \ln(1/b_{ij})}{2}$$

$$\sigma_{ij} = \frac{\ln(1/b_{ij}) - \ln(a_{ij})}{2}$$

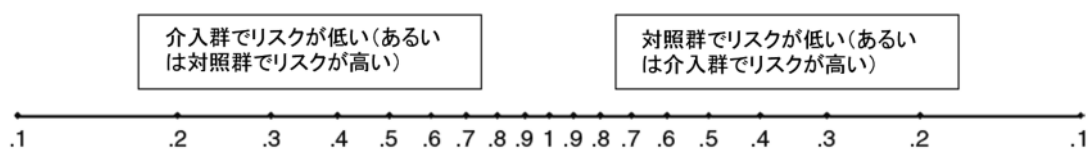


図2 加算バイアスの導出スケール 中央の1の左側は過大評価、右側は過小評価に作用する場合である

比例バイアス

比例バイアスは介入の効果の程度によってその効果が変動するバイアスである。介入の効果が大きいほど大きく作用し、介入の効果が小さいと小さく作用する。

比例バイアスの評価・導出の際には、“介入の効果が(対数スケール上で) サンプルエラーは無いとした場合、何倍に比例して変動するか?” という問いに答えるつもりで考える。

介入の効果がRR=0.8で、比例バイアスが1.25で表される場合を考えてみよう。このバイアスが作用した結果は $RR = \exp(\ln(0.8) * 1.25) = \exp(-0.223 * 1.25) = \exp(-0.2789) = 0.757$ となり過大評価の結果が得られることになる。

このようなモデルを用いると、効果が大きいほどバイアスの効果を受けた介入の効果の変動幅は大きくなる。たとえば、真のRRが0.9から0.1まで変化させた場合、比例バイアスが1.25の効果を加えたRRの値と本来の真のRRとの比をグラフ化すると図3のようになる。比較のため、加算バイアスが0.8の場合の例を示す。いずれのバイアスも過大評価に作用するバイアスである。

これは一例であるが、確かに、Turnerらの比例バイアスのモデルでは介入の効果が大きいほどバイアスの効果が大きくなること、加算バイアスは介入の効果によらず一定の効果を及ぼすことが示されている。

比例バイアスの例として、Turnerらは以下の例をあげている。

1. 内的バイアスの1例：介入を十分受けなかった低コンプライアンスの例を除外した場合。症例減少バイアスは比例バイアスとして作用する。

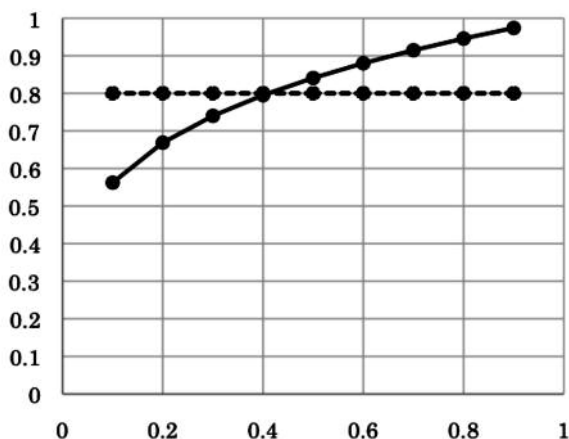


図3 加算バイアス0.8と比例バイアス1.25の効果
横軸が介入の効果を表すリスク比 (RR) で縦軸が、バイアスがない場合のRRとバイアスが加わった場合のRRの比。点線が加算バイアス、実線が比例バイアス。横軸のRRの値が小さいほど介入の効果は大きく、縦軸が小さいほどバイアスの効果が大きくなる。

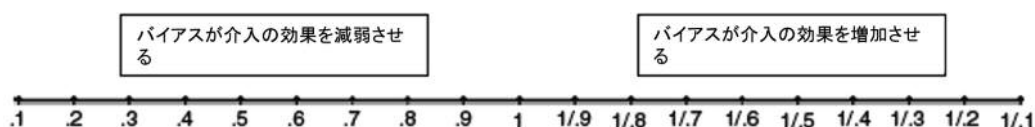


図4 比例バイアス用の導出スケール

2. 外的バイアスの1例：標的ポピュレーションの亜群のみを対象にRCTが行われた場合。介入効果が増大する場合も、減少する場合も、ポピュレーションバイアスは比例バイアスとなって作用する。

研究iにK個のバイアスがある場合の比例バイアスのモデルは次のように表される。βは比例バイアスを、δは加算バイアスを表す記号で、Iは内的バイアス、Eは外的バイアスを表す記号である。：

$$\begin{aligned}
 & k = 1, \dots, K \\
 & \beta_{ik}^I \quad \beta_{ik}^E \\
 & \Pi_k \beta_{ik}^I = \beta_i^I \sim f(\mu_{i\beta}^I, \sigma_{i\beta}^I{}^2) \quad \Pi_k \beta_{ik}^E = \beta_i^E \sim f(\mu_{i\beta}^E, \sigma_{i\beta}^E{}^2) \\
 & y_i \sim f(\beta_i^I \theta_i + \delta_i^I, s_i^2) \quad \theta_i = \beta_i^E \theta + \delta_i^E
 \end{aligned}$$

比例バイアスの導出には次のスケールを用いる (図4)。中央の1より右側では1/0.9という数値の入力は手間がかかるので、0.9という数値を入力して計算するようにする方が便利である。加算バイアスの項で述べたように、後で作成するMicrosoft Excelで作成した計算表もこのルールで作成する。

研究iのバイアスkの対数スケール上での平均値を λ_{ik} 、標準偏差を ω_{ik} とすると、加算バイアスの場合と同様に、 $\lambda_{ik} \pm \omega_{ik}$ の範囲の値になる確率が67%になる。中央の1の左側はバイアスが過小評価に作用する場合で、右側が過大評価に作用する場合である。

バイアスの下限値、上限値の値から λ_{ik} と ω_{ik} を計算し、さらに各研究の λ_{ik} と ω_{ik} をバイアスの個数分合計して、内的バイアスと外的バイアスについて λ_i^I 、 ω_i^I と λ_i^E 、 ω_i^E を算出する。これらの値から、バイアスの大きさの期待値 $\mu_{i\beta}^I$ 、と分散の期待値 $\sigma_{i\beta}^I{}^2$ 、を以下の式で計算する。なお、比例バイアスを表す記号としてβを用いている。

$$\begin{aligned}
 \lambda_{ik} &= \frac{\ln(a_{ik}) + \ln(1/b_{ik})}{2} \\
 \omega_{ik} &= \frac{\ln(1/b_{ik}) - \ln(a_{ik})}{2} \\
 \lambda_i^I &= \sum_k \lambda_{ik}^I \quad \omega_i^I{}^2 = \sum_k \omega_{ik}^I{}^2 \\
 \lambda_i^E &= \sum_k \lambda_{ik}^E \quad \omega_i^E{}^2 = \sum_k \omega_{ik}^E{}^2 \\
 \mu_{i\beta}^I &= \exp(\lambda_i^I + \omega_i^I{}^2 / 2) \\
 \sigma_{i\beta}^I{}^2 &= \{ \exp(\omega_i^I{}^2) - 1 \} \exp(2 \lambda_i^I + \omega_i^I{}^2) \\
 \mu_{i\beta}^E &= \exp(\lambda_i^E + \omega_i^E{}^2 / 2) \\
 \sigma_{i\beta}^E{}^2 &= \{ \exp(\omega_i^E{}^2) - 1 \} \exp(2 \lambda_i^E + \omega_i^E{}^2)
 \end{aligned}$$

なお、比例バイアスを設定する際に、 λ_{ik} が1より小さな値で、RRやORが1より小さな値の場合、対数変換したRRあるいはORは負の値になるので、それにかけて計算すると、負の値で、絶対値はより小さな値になる。したがって、指数変換するとより1に近い値になり、そのようなバイアスは介入の効果を減弱することになる。一方で、 λ_{ik} が導出スケールで1より右側に位置し、すなわち1より大きな値の場合は、逆に効果を増強することになる。

バイアスの評価の際に、必ず効果を増強させ、過大評価になっていることに確信を持てるような場合には、下限値を1に設定したい場合もありうる。(その逆に過小評価に確信を持てる場合もありうる。)そのような場合には、 λ_{ik} を最頻値に、下限値、上限値が中央の67%を含むように設定したベータ分布を用いることをTurnerらは提案している。そのような場合には、正規分布とベータ分布を合成する必要が出てくるので、モンテカルロシミュレーションなどを用いて対処しなければならない。今回作成しようとする計算表は正規分布を前提とした場合に有効なものであり、ベータ分布には対応していない。

加算バイアスと比例バイアスの両方を取り込んだモデル

ここまで述べた、加算バイアス、比例バイアスでそれぞれ内的バイアス、外的バイアス(非直接性)のモデルをまとめて、両方を取り込んだモデルは以下のようになる:

$$y_i \sim f\{\mu_{ip}^E(\mu_{is}^E\theta + \mu_{is}^E) + \mu_{is}^E, s_i^2 + (\mu_{ip}^E)^2 + \sigma_{ip}^E\}(\theta^2\sigma_{ip}^E + \sigma_{is}^E) + \sigma_{ip}^E(\theta\mu_{ip}^E + \mu_{is}^E)^2 + \sigma_{is}^E + \tau^2$$

さらに、真の値 θ の推定値(ハット付き)とその標準誤差は次の式で表される²。上記の式の項を移動させるとこの式が得られる:

$$\hat{\theta} = (y_i - \mu_{ip}^E\mu_{is}^E - \mu_{is}^E) / \mu_{ip}^E\mu_{is}^E$$

$$SE(\hat{\theta}) = \sqrt{(1/\mu_{ip}^E\mu_{is}^E)^2 \{s_i^2 + (\mu_{ip}^E)^2 + \sigma_{ip}^E\}(\hat{\theta}^2\sigma_{ip}^E + \sigma_{is}^E) + \sigma_{ip}^E(\hat{\theta}\mu_{ip}^E + \mu_{is}^E)^2 + \sigma_{is}^E}}$$

このモデルを用いて実際にメタアナリシスを行うには、まず、1) 加算バイアスおよび比例バイアスの導出用スケールを用いて複数の評価者がそれぞれのバイアスドメインについて下限値と上限値を設定する。2) その上で、評価者ごとに、各研究について、すべてのバイアスの値を合計した μ_{is}^E 、 μ_{ip}^E 、 σ_{is}^E 、 σ_{ip}^E 、 σ_{is}^E を上記の式で算出する。3) 複数の評価者の出したこれらの値のうち、中央値を採用する。4) これらの中央値と各研究の調整前の効果指標の値 y_i と分散の値 s_i^2 の

値から $\hat{\theta}$ と $SE(\hat{\theta})$ すなわち全バイアスで調整した効果指標の値と標準誤差を上記の式で計算して、それらの値に対して分散逆数法によるランダム効果モデルのメタアナリシスを実行する。

また、加算バイアスしかない場合の θ の推定値は、 β が下付き文字で付けられている比例バイアスの値、 μ_{ip}^E 、 μ_{is}^E がいずれも1で、それらの分散の値、 σ_{ip}^E 、 σ_{is}^E が0の場合に相当するので、それらを上記の式に代入すると、以下の式が得られる。ひとつの研究に対する計算なので、 τ^2 の項目は含まれない:

$$\hat{\theta} = (y_i - \mu_{is}^E - \mu_{ip}^E)$$

$$SE(\hat{\theta}) = \sqrt{s_i^2 + \sigma_{is}^E + \sigma_{ip}^E}$$

比例バイアスしかない場合の θ の推定値は、 δ が下付き文字で付けられている加算バイアスの値、 μ_{is}^E 、 μ_{ip}^E がいずれも0で、それらの分散の値、 σ_{is}^E 、 σ_{ip}^E が0の場合に相当するので、以下の式で算出される:

$$\hat{\theta} = y_i / \mu_{ip}^E\mu_{is}^E$$

$$SE(\hat{\theta}) = \sqrt{(1/\mu_{ip}^E\mu_{is}^E)^2 \{s_i^2 + (\mu_{ip}^E)^2 + \sigma_{ip}^E\}(\hat{\theta}^2\sigma_{ip}^E) + \sigma_{ip}^E(\hat{\theta}\mu_{ip}^E)^2}}$$

Excelの計算表の作成

ここまで述べた計算式をExcelで実行させるための計算表を作成してみよう。ここで作成しようとするのは、一つの研究について、バイアスの評価を行って、バイアスで調整した効果指標の値と、標準誤差を計算するための表である。メタアナリシスはそれらの値に基づいて行うことになる³。

大きな表になるので、いくつかのブロックに分けて説明したい。また、セルに記述してある式をすべて示すのは難しいので、重要なセルのみ式を示す。ファイルはZIPファイルとして圧縮してダウンロードできるようにしたので、使用してみたい読者は各自ダウンロードしていただきたい⁴。

全体の配置を図5に示す。

まず、左上のブロック1である(図6)。

ブロック1では、研究ID、アウトカム、効果指標の種類、評価者のデータを入力する。これらは、記録のためである。さらに、 θ の推定値と標準誤差の計算結果を表示する。この2つの値をメタアナリシスに用いるが、複数の評価者がいる場合には、それぞれ中央値を用いる。

次に、ブロック1の下に、加算バイアスの評価結果を入力するブロック2を配置する(図7)。ブロック2の上部にバイアス導出スケールを配置し、その下に内的バイアス、その下に外的バイアスの値を入力するセルを配置する。バイアスのドメイン名と項目名はTurnerら

² Turnerらの論文の式(7)に相当するが、論文では $\sqrt{\quad}$ が抜けている。

³ ここで述べるのは、リスク比を効果指標として取り扱うが、オッズ比も、セルO2、Q2の式を書き換えることで対応することができる。
O2: $=(N2/(M2-N2))/(L2/(K2-L2))$; Q2: $=1/L2+1/(K2-L2)+1/N2+1/(M2-N2)$ とし、RRの表記をORに変更。

⁴ <http://zanet.biz/med/dl/biaseli.zip>

⁵ 外的バイアスの記述を第26回と若干変更した。外的バイアスはクリニカルエッセンスと内的バイアスの無い理想の研究との間における、ポピュレーション、介入、対照、アウトカムの違いである。

⁶ Excelの入力規則はデータメニューのデータの入力規則から設定する。

の論文に従って記述してある⁵。さらに、項目別定性的判定はExcelの入力規則を用い、Yes, No, Unclearから選択できるようにした⁶。また、各ドメインの最後の項目は、“介入効果の程度に依存しているか”を問うものなので、加算バイアスの場合は、すべてNoに設定する。バイアス別判定はやはり入力規則を用いて、None(RR1.0), Low(RR0.9-1.0), Medium(RR0.7-0.9), High(RR<0.7)から選択できるようにした。さらに、バイアス別判定を選択すると、右下のセルにそれぞれの下限值、上限値を表示するようにした。それらの値を参考に、最終的な判定は自分でその上のセルに入力する必要がある。下限値、上限値を入力するセルには色を付けてあるが、その上のセルには<<または>>を表示してある。これは、たとえば、同じ0.8という値を入力しても、バイアス導出スケールの1より左側か右側か

を指定するもので、<<は左側、>>は右側を意味する。これらも入力規則を用いてリストから選択できるようにした。

ブロック2の下に、比例バイアスの評価のためのブロック3を配置する(図8)。一番上にバイアス導出スケールを置き、上部に内的バイアス、下部に外的バイアスを配置し、比例バイアスなので、各ドメインの最後の項目は、“介入効果の程度に依存しているか”を問うものなので、比例バイアスの場合は、すべてYesに設定する。項目別定性的判定、バイアス別判定、下限値、上限値の設定などは、加算バイアスの場合と同じである。

次にブロック4では、各バイアスドメインの評価値から対数スケール上の平均値、標準偏差、分散、それらの総計を計算する(図9)。

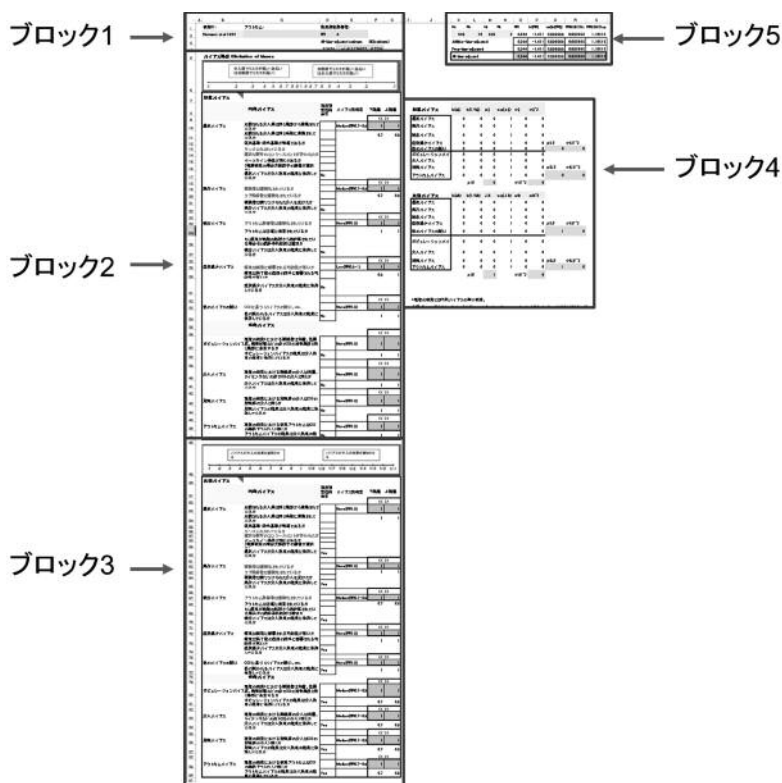


図5 シート全体とブロック1～5の配置

	A	B	C	D	E	F	G	H
1		研究ID:	アウトカム:	効果指標 評価者:				
2		Hermann et al 1984		RR	A			
3				All-bias-adjusted estimate		SE(estimate)		
4				0.24386	-1.411176027	0.77237		

図6 ブロック1

セルE4の値を効果指標の値、セルF4の値をその標準誤差として、メタアナリシスを行う。セルD4: =O5、セルE4: =P5、セルF4: =SQRT(Q5)

	A	B	C	D	E	F	G	H
5	バイアス導出 Elicitation of biases							
6	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">介入群でリスクが低い(あるいは対照群でリスクが高い)</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">対照群でリスクが低い(あるいは介入群でリスクが高い)</div> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 5px;"> .1 .2 .3 .4 .5 .6 .7 .8 .9 1 .9 .8 .7 .6 .5 .4 .3 .2 .1 </div>							
7	加算バイアス							
8	内的バイアス			項目別 定性的 判定	バイアス別判定	下限値	上限値	
9						<<>>		
10	選択バイアス	比較される介入群は同じ集団から募集されているか			Medium(RR0.7-0.9)	1	1	
11		比較される介入群は同じ時期に募集されているか				0.7	0.9	
12		採用基準・除外基準が明確であるか						
13		ランダム化されているか						
14		適切な割付のコンシールメントが行われたか						
15		ベースライン特性が同じであるか						
16		(観察研究の場合交絡因子の調整が適切か)						
17		選択バイアスが介入効果の程度に依存しているか	No					
18						<<>>		
19	実行バイアス	被検者は盲検化されているか			Medium(RR0.7-0.9)	1	1	
20		ケア供給者は盲検化されているか				0.7	0.9	
21		被検者は割りつけられた介入を受けたか						
22		実行バイアスが介入効果の程度に依存しているか	No					
23						<<>>		
24	検出バイアス	アウトカム評価者は盲検化されているか			None(RR1.0)	1	1	
25		アウトカムは正確に測定されているか				1	1	
26		もし結果が既報の解析から再計算されている場合その統計学的解析は適切か						
27		検出バイアスは介入効果の程度に依存しているか	No					
28						<<>>		
29	症例減少バイアス	結果は脱落に影響される可能性が低い			Low(RR0.9-1)	1	1	
30		結果は終了後の症例の除外に影響される可能性が低い				0.9	1	
31		症例減少バイアスが介入効果の程度に依存しているか	No					
32						<<>>		
33	他のバイアスの疑い	COIに基づきバイアスの疑い、etc.			None(RR1.0)	1	1	
34		他の疑われるバイアスは介入効果の程度に依存しているか	No			1	1	

図7-1 ブロック2の上部

加算バイアスの内的バイアスの評価を行う。セルF11: =IF(E10="None(RR1.0)",1,IF(E10="Low(RR0.9-1)",0.9,IF(E10="Medium(RR0.7-0.9)",0.7,IF(E10="High(RR<0.7)","<0.7",""))))、セルG11: =IF(E10="None(RR1.0)",1,IF(E10="Low(RR0.9-1)",1,IF(E10="Medium(RR0.7-0.9)",0.9,IF(E10="High(RR<0.7)","0.7",""))))

	外的バイアス							
35								
36							<<>>	
37	ポピュレーションバイアス	理想の研究*における被検者は年齢、性構成、健康状態などの点でCOの対象集団と同じ集団に由来するか			None(RR1.0)	1	1	
38		ポピュレーションバイアスの程度は介入効果の程度に依存しているか	No			1	1	
39						<<>>		
40	介入バイアス	理想の研究における実験群の介入は用量、タイミングなどの点でCOの介入と同じか			None(RR1.0)	1	1	
41		介入バイアスは介入効果の程度に依存しているか	No			1	1	
42						<<>>		
43	対照バイアス	理想の研究における対照群の介入はCOの対照群の介入と同じか			None(RR1.0)	1	1	
44		対照バイアスの程度は介入効果の程度に依存しているか	No			1	1	
45						<<>>		
46	アウトカムバイアス	理想の研究における研究アウトカムはCOの標的アウトカムと同じか			None(RR1.0)	1	1	
47		アウトカムバイアスの程度は介入効果の程度に依存しているか	No			1	1	

図7-2 ブロック2の下部 加算バイアスの外的バイアスの評価を行う

A	B	C	D	E	F	G	H
48	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">バイアスが介入の効果を減弱させる</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">バイアスが介入の効果を増加させる</div> </div>						
49							
50	比例バイアス						
51	内的バイアス		項目別 定性的 判定	バイアス別判定	下限値	上限値	
52					<< >>		
53	選択バイアス	比較される介入群は同じ集団から募集されているか		None(RR1.0)	1	1	
54		比較される介入群は同じ時期に募集されているか			1	1	
55		採用基準・除外基準が明確であるか					
56		ランダム化されているか					
57		適切な割付のコンシールメントが行われたか					
58		ベースライン特性が同じであるか					
59		(観察研究の場合交絡因子の調整が適切か)					
60		選択バイアスが介入効果の程度に依存しているか	Yes				
61					<< >>		
62	実行バイアス	被検者は盲検化されているか		None(RR1.0)	1	1	
63		ケア供給者は盲検化されているか			1	1	
64		被検者は割つけられた介入を受けたか					
65		実行バイアスが介入効果の程度に依存しているか	Yes				
66					<< >>		
67	検出バイアス	アウトカム評価者は盲検化されているか		Medium(RR0.7-0.9)	1	1	
68		アウトカムは正確に測定されているか			0.7	0.9	
69		もし結果が既報の解析から再計算されている場合その統計学的解析は適切か					
70		検出バイアスは介入効果の程度に依存しているか	Yes				
71					<< >>		
72	症例減少バイアス	結果は脱落に影響される可能性が低い		None(RR1.0)	1	1	
73		結果は終了後の症例の除外に影響される可能性が低い			1	1	
74		症例減少バイアスが介入効果の程度に依存しているか	Yes				
75					<< >>		
76	他のバイアスの疑い	COIに基づくバイアスの疑い、etc.		None(RR1.0)	1	1	
77		他の疑われるバイアスは介入効果の程度に依存しているか	Yes		1	1	

図8-1 ブロック3の上部 比例バイアスの内的バイアスの評価を行う

	外的バイアス					
78					<< >>	
79						
80	ポピュレーションバイアス	理想の研究*における被検者は年齢、性構成、健康状態などの点でCQの対象集団と同じ集団に由来するか		Medium(RR0.7-0.9)	1	1
81		ポピュレーションバイアスの程度は介入効果の程度に依存しているか	Yes		0.7	0.9
82					<< >>	
83	介入バイアス	理想の研究における実験群の介入は用量、タイミングなどの点でCQの介入と同じか		Medium(RR0.7-0.9)	1	1
84		介入バイアスは介入効果の程度に依存しているか	Yes		0.7	0.9
85					<< >>	
86	対照バイアス	理想の研究における対照群の介入はCQの対照群の介入と同じか		Medium(RR0.7-0.9)	1	1
87		対照バイアスの程度は介入効果の程度に依存しているか	Yes		0.7	0.9
88					<< >>	
89	アウトカムバイアス	理想の研究における研究アウトカムはCQの標的アウトカムと同じか		Medium(RR0.7-0.9)	1	1
90		アウトカムバイアスの程度は介入効果の程度に依存しているか	Yes		0.7	0.9
91						

図8-2 ブロック3の下部 比例バイアスの外的バイアスの評価を行う

	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
8			加算バイアス	$\ln(a_{ij})$	$\ln(1/b_{ij})$	μ_{ij}	$\exp(\mu_{ij})$	σ_{ij}	σ_{ij}^2		
9			選択バイアス	0	0	0	1	0	0		
10			実行バイアス	0	0	0	1	0	0		
11			検出バイアス	0	0	0	1	0	0		
12			症例減少バイアス	0	0	0	1	0	0	$\mu_i \delta$	$\sigma_i \delta^2$
13			他のバイアスの疑い	0	0	0	1	0	0	0	0
14			ポピュレーションバイアス	0	0	0	1	0	0		
15			介入バイアス	0	0	0	1	0	0		
16			対照バイアス	0	0	0	1	0	0	$\mu_{Ei} \delta$	$\sigma_{Ei} \delta^2$
17			アウトカムバイアス	0	0	0	1	0	0	0	0
18					$\mu_i \delta$	0		$\sigma_i \delta^2$	0		
19											
20			比例バイアス	$\ln(a_{ik})$	$\ln(1/b_{ik})$	λ_{ik}	$\exp(\lambda_{ik})$	ω_{ik}	ω_{ik}^2		
21			選択バイアス	0	0	0	1	0	0		
22			実行バイアス	0	0	0	1	0	0		
23			検出バイアス	0	0	0	1	0	0		
24			症例減少バイアス	0	0	0	1	0	0	$\mu_i \beta$	$\sigma_i \beta^2$
25			他のバイアスの疑い	0	0	0	1	0	0	1	0
26			ポピュレーションバイアス	0	0	0	1	0	0		
27			介入バイアス	0	0	0	1	0	0		
28			対照バイアス	0	0	0	1	0	0	$\mu_{Ei} \beta$	$\sigma_{Ei} \beta^2$
29			アウトカムバイアス	0	0	0	1	0	0	1	0
30					$\mu_i \beta$	1		$\sigma_i \beta^2$	0		
31											
32			*理想の研究とは内的バイアスの無い研究。								
33			文献: Turner RM, Spiegelhalter DJ: Bias modelling in evidence synthesis. J R Statist Soc A. 2009;172:21-47.								

図9 ブロック4

各バイアスドメインの対数スケール上の平均値、その標準偏差、分散、それらの総計を計算する。セルK9: =IF(F9="<<",LN(F10),LN(1/F10)),セルL9: =IF(G9="<<",LN(G10),LN(1/G10)),セルM9: =(L9+K9)/2,セルN9: =EXP(M9),セルO9: =(L9-K9)/2,セルP9: =O9^2, Q13: =O9^2, R13: =SUM(P9:P13),セルQ25: =EXP(SUM(M21:M25)+SUM(P21:P25)/2), R25: =(EXP(SUM(P21:P25))-1)*EXP(2*SUM(M21:M25)+SUM(P21:P25))

	K	L	M	N	O	P	Q	R	S
1	Nc	Rc	Nt	Rt	RR	ln(RR)	var(ln(RR))	RR95%CIlw	RR95%CIup
2	645	10	529	2	0.2439	-1.4112	0.596559	0.053663	1.1081301
3	Additive-bias-adjusted:				0.2439	-1.4112	0.596559	0.053663	1.1081301
4	Prop-bias-adjusted:				0.2439	-1.4112	0.596559	0.053663	1.1081301
5	All-bias-adjusted:				0.2439	-1.4112	0.5965593	0.053663	1.1081301

図10 ブロック5

それぞれのバイアスで調整した効果指標の値を計算する。セルO2: =(N2/M2)/(L2/K2)P2: =LN(O2),セルQ2: =1/L2+1/N2-1/K2-1/M2,セルR2: =EXP(P2-1.96*SQRT(Q2)),セルS2: =EXP(P2+1.96*SQRT(Q2)),セルO3: =EXP(P3),セルP3: =P2-Q13-Q17,セルQ3: =Q2+R13+R17,セルR3: =EXP(P3-1.96*SQRT(Q3)),セルS3: =EXP(P3+1.96*SQRT(Q3)),セルO4: =EXP(P4),セルP4: =P2/(Q25*Q29),セルQ4: =(Q2+(Q25^2+R25)*(P4^2*R29)+R25*(P4*Q29)^2)/(Q25*Q29)^2,セルR4: =EXP(P4-1.96*SQRT(Q4)),セルS4: =EXP(P4+1.96*SQRT(Q4)),セルO5: =EXP(P5),セルP5: =(P2-Q25*Q17-Q13)/(Q25*Q29),セルQ5: =(Q2+(Q25^2+R25)*(P5^2*R29+R17)+R25*(P5*Q29+Q17)^2+R13)/(Q25*Q29)^2,セルR5: =EXP(P5-1.96*SQRT(Q5)),S5: =EXP(P5+1.96*SQRT(Q5))

モデルの特徴

すべてのバイアスの項目について下限値、上限値を1に設定すると、効果指標の値は元の値のままとなる。したがって、バイアスがないと判断したバイアスドメインについては下限値、上限値をいずれも1に設定する。

バイアスがあるという判断はできるが、過小評価か過大評価については判断できない場合、下限値と上限値を対数スケール上で1から等間隔、たとえば0.8と0.8のように設定すると、効果指標の値は変化しないが、信頼区間は広がる。

想定されるバイアスが加算バイアスか比例バイアスかについては、Turnerらがあげている上記の例以外については、評価者が判定するしかない。加算バイアスの場合、介入にリスクを低下させる効果があっても、加算バイアスの値を>1に設定すると、バイアスがリスクを上昇させるという効果がリスクを低下させる介入の効果を上回る場合、バイアスで調整後はリスクが上昇する値になる。一方で、比例バイアスの場合、値が0に近づくと、調整後の効果指標は0に近づき、対数変換すると1に近い値になるが、1を超えることはないはずである。つまり、比例バイアスは介入の効果の向きを

逆転させることはできないと考えられる。この点も比例バイアスとすべきかどうかを考えるヒントになるかもしれない。

複数の評価者の代表値を用いることができるのはこのモデルの大きな利点である。複数の評価者の評価結果が異なることは避けられないので、それらを一つにまとめる際に、個人の評価を変更して一つの値にする必要がない。また、評価の過程を完全に透明化できることも利点である。

また、バイアスのドメインについては、ランダム化比較試験、観察研究で共通のものを用いることができるが、項目については、異なるものも多い。さらに、同じ研究デザインの研究であっても、それぞれの研究に特有のバイアスが影響することもありうる。実際、今までに報告されているバイアスの種類は、数多く、たとえばCochrane risk of bias tool⁵⁾として取り上げられているのはその一部だけである。今回作成した計算表は、評価項目を任意に設定することができ、上記のように影響のないバイアスについては下限値、上限値を1に設定することで、除外できるので、どのようなバイアスの組み合わせにも対応することができる。試みに、Mindsのランダム化比較試験用の評価シート⁶⁾に合わせた計算表も作成してみた(図11)。

バイアス効果の推定

バイアスの効果について、経験的なデータ empirical dataがすでに論文として発表されているものもある⁷⁾。たとえば、Savovic Jら⁸⁾はランダム化比較試験において、不適切な乱数生成あるいはその方法が不明の研究

の場合、オッズ比の比で表して0.89(95%確信区間0.82~0.96)の過大評価になることを示している。解析対象の研究のバイアスの程度を推定するのに、これらの値を参考にすることができる。

一方で、外的バイアス(非直接性)の効果については、経験的なデータを集めることが難しく、研究論文はほとんどない。したがって、経験的なデータに基づいて推測することは困難で、対象疾患の臨床経験が豊富な疾患専門家でないとは推定が難しいであろう。

また、内的バイアス(バイアスリスク)についても、経験的データのみに基づいて評価するのではなく、やはり臨床経験が豊富な疾患専門家と共同で評価することが必要であろう。

文献

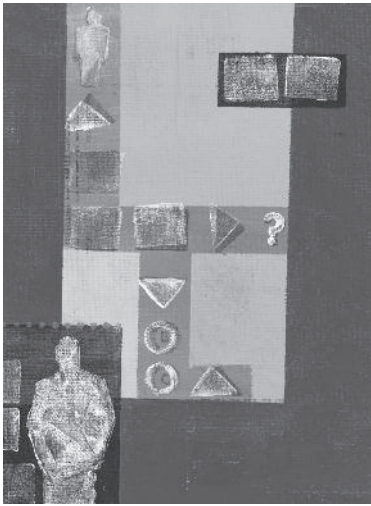
- 1) Turner RM, Spiegelhalter DJ, Smith GC, Thompson SG: Bias modelling in evidence synthesis. J R Stat Soc Ser A Stat Soc 2009;172:21-47. PMID: 19381328
- 2) Dias S, Sutton AJ, Welton NJ, Ades AE: Evidence synthesis for decision making 3: heterogeneity--subgroups, meta-regression, bias, and bias-adjustment. Med Decis Making 2013;33:618-40. PMID: 23804507 ([http://www.nicedsu.org.uk/Evidence-Synthesis-TSD-series\(2391675\).htm](http://www.nicedsu.org.uk/Evidence-Synthesis-TSD-series(2391675).htm)のTSD3がこれに該当する報告書)
- 3) Darvishian M, Gefenaite G, Turner RM, Pechlivanoglou P, Van der Hoek W, Van den Heuvel ER, Hak E: After adjusting for bias in meta-

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S
1	研究ID:		アウトカム:	効果指標	評価者:					Nc	Rc	Nt	Rt	RR	ln(RR)	var(ln(RR))	RR95%CIlw	RR95%CIup
2	Hermann et al 1984			RR	A					645	10	529	2	0.244	-1.41	0.59656	0.053663	1.10813
3			All-bias-adjusted estimate	SE(estimate)						Additive-bias-adjusted:				0.397	-0.92	0.97648	0.057173	2.750956
4			0.420088605	-0.8673	1.04077					Prop-bias-adjusted:				0.266	-1.32	1.0572	0.035486	1.997589
5	バイアス誘出 Elicitation of biases									All-bias-adjusted:				0.42	-0.867	1.083194	0.054629	3.230419
6																		
7	加算バイアス																	
8	内的バイアス	項目別定	バイアス別判定	下限値	上限値	加算バイアス			ln(aij)	ln(bij)	μ ij	exp(μ ij σ ij)	σ ij ²					
9	ドメイン/項目			<<	>>	選択バイアス	-0.6931	0.10536	-0.294	0.7454	0.399	0.1594						
10	選択バイアス		Medium(RR0.7-0.9)	0.5	0.9	実行バイアス	-0.3567	0.22314	-0.067	0.9354	0.29	0.084						
11	ランダム化	-1		0.7	0.9	検出バイアス	-0.1054	0.10536	3E-17	1	0.105	0.0111						
12	コンシールメント	-2				症例減少バイアス	-0.3567	0.10536	-0.126	0.8819	0.231	0.0534	μ li δ	σ li δ ²				
13				<<	>>	その他	-0.2231	0.22314	3E-17	1	0.223	0.0498	-0.4863	0.357714				
14	実行バイアス		Medium(RR0.7-0.9)	0.7	0.8	ポピュレーションバイアス	-0.1054	0.10536	3E-17	1	0.105	0.0111						
15	盲検化	-1		0.7	0.9	介入バイアス	0	0	0	1	0	0						
16				<<	>>	対照バイアス	-0.1054	0.10536	3E-17	1	0.105	0.0111	μ Ei δ	σ Ei δ ²				
17	検出バイアス		None(RR1.0)	0.9	0.9	アウトカムバイアス	0	0	0	1	0	0	6.94E-17	0.0222017				
18	アウトカム評価者の盲検化	0		1	1				μ i δ	-0.486	σ i δ	0.3799						
19				<<	>>													
20	症例減少バイアス		Low(RR0.9-1)	0.7	0.9	比例バイアス	ln(aiik)	ln(1/bik)	λ ik	exp(λ ik ω ik)	ω ik ²							
21	ITT解析	0		0.9	1	選択バイアス	0	0	0	1	0	0						
22	不完全アウトカムデータ	-1				実行バイアス	0	0	0	1	0	0						
23						検出バイアス	-0.9977	0	-0.144	0.956	0.144	0.9977						

図11 Mindsの評価シートに合わせた計算表

analysis seasonal influenza vaccine remains effective in community-dwelling elderly. *J Clin Epidemiol* 2014;67:734-44. PMID: 24768004

- 4) Berkman ND, Lohr KN, Morgan LC, Richmond E, Kuo TM, Morton S, Viswanathan M, Kamerow D, West S, Tant E. Reliability Testing of the AHRQ EPC Approach to Grading the Strength of Evidence in Comparative Effectiveness Reviews. Methods Research Report. (Prepared by RTI International–University of North Carolina Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10056-I.) AHRQ Publication No. 12-EHC067-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. May 2012. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- 5) 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
- 6) Fukui T, Yamaguchi N, Morizane T, Yoshida M, Kojimahara N, ed.: *Minds handbook for clinical practice guideline development 2014. version 1.0.* (<http://minds4.jcqhc.or.jp/minds/guideline/pdf/MindsHB2014.pdf>)
- 7) Berkman ND, Santaguida PL, Viswanathan M, Morton SC: *The Empirical Evidence of Bias in Trials Measuring Treatment Differences.* Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014; PMID: 25392898
- 8) Savovic J, Jones HE, Altman DG, Harris RJ, Juni P, Pildal J, Als-Nielsen B, Balk EM, Gluud C, Gluud LL, Ioannidis JP, Schulz KF, Beynon R, Welton NJ, Wood L, Moher D, Deeks JJ, Sterne JA: Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2012;157:429-38. PMID: 22945832



発表倫理から論文の書き方を再考する

あいみつく * 連載

論文発表の倫理 ③①

山崎 茂明

Shigeaki Yamazaki

愛知淑徳大学人間情報学部 教授

1. はじめに

これまで私は、論文や専門書を書くことに多くの時間をかけ、学生の卒論やレポート、修士論文から博士学位論文の執筆指導なども行ってきた。現在、大学教育のなかで、さまざまな呼称で、書き方教育が行われ、学生への教育支援サービスのひとつに位置づけられている。問題解決能力の育成にも役立つものであり、今後とも重点的に取り組まれていくべきである。

論文作法教育を展開する上での問題として、インターネットからのコピー・アンド・ペースト（コピペ）の横行があげられる。適切な引用や出典の明記が無ければ「盗用」になり、研究のミスコンダクト（research misconduct）に相当する。自然科学系では、実験データをめぐる捏造や改ざんが問われ、そして共同研究スタイルが一般化するなかでオーサーシップの適切な運用が課題になる。一方、人文・社会科学領域では、盗用が中心的な研究不正となる。この盗用は、他者のオーサーシップを無視することでもあり、単独著者で書かれることの多い人文・社会科学領域でも、オーサーシップの視点から検討されるべきである。

本稿では、研究倫理教育と書き方教育の展開にあた

り、発表倫理（publication ethics）からの視点を重視した「書き方」を提案するものである。学部生と院生、若手研究者を主たる対象とし、具体的には、論文を社会を支える基盤としてとらえ、これまで蓄積されてきた知識への敬意を忘れずに、新たな知識を生み出すための基本事項をまとめたものである。論文執筆に向きあう前に、確認しておくべき検討内容である。これらをコアとして、専門領域向きに展開できればと考えている。

2. 「論文作法」の文献と図書

医学・生命科学領域を代表するデータベースであるPubMedを用いて、論文作法（writing[mesh term]）と、「論文作法教育」（writing[mesh term] AND education[mesh term]）の文献数を、1964年から2014年の刊行年別に変化を示し（図1）、医学・生命科学における論文作法への関心の所在を確かめてみた。

論文作法に関連する文献は、1979年に200論文を超え、1991年には年400論文に迫り、その後2001年には600論文、2011年には1,200論文へと上昇していた。また、そのなかで「教育」に関する文献は、「論文作法」

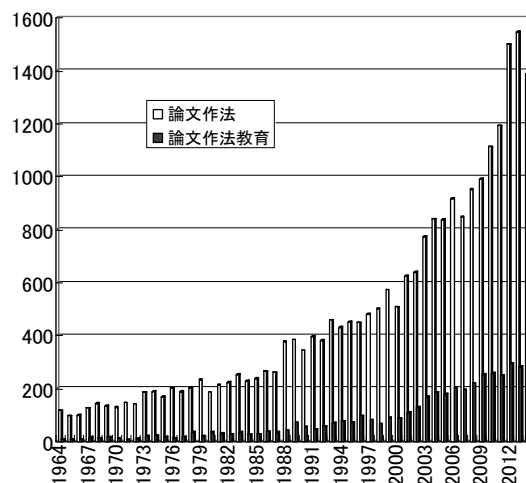


図1 「論文作法」文献数 (N=24,237) と、「論文作法と教育」文献数 (N=4,329) の年次変化 (1964-2014).
Source : PubMed 4 Oct 2015, writing[mesh term], writing[mesh term] & education[mesh term]

文献の17.9%を占めるに過ぎなかった。2008年以降になり年200を超えるようになったが、論文発表数から見ると活発な討議がなされたとは思えない。

筆者の所属する愛知淑徳大学図書館の蔵書から、論文作法書を検索すると345点が所蔵されていた(2015年10月現在)。そのなかで、書名に「学生、卒論、卒業論文、修士、博士、学位」などの言葉を含むものを、学生向きの論文の書き方本とし、2000年から2014年の最近15年間に出版された219点について調査した。学生・院生向きの論文作法書は、219点のうちの72点(構成比32%)が該当した。

3. 論文は知識社会を支える

私たちは、科学的な知識を基盤にした社会を形成している。そこでは、研究論文が基盤を支える構成要素となり、堅固に積み上げられている。研究活動の成果は論文として生み出され、社会を支えている。論文の質は、専門を同じくする同僚(ピア)により評価される。ピアレビュー(同僚審査)システムと呼ばれる理由であり、論文の質を保証する専門家による内部評価システムである。社会が、専門家集団に評価を付託する一方で、この質保証システムに、高い透明性が求められるのは、広く外部からの評価に対処するためである。こうして、同僚からの評価を得て、信頼できる知識として論文が生み出される。

この知識に関連して、国立情報学研究所所長であった猪瀬博は、「知識や情報は伝えても無くならない」と述べ、情報学研究と学術データベースの振興に努めた¹⁾。集積された優れた論文は、知識基盤社会を発展させていくという信念であろう。しかし、主要データベースをもとにした日本の論文生産量は、米国に次ぎ世界第二の生産国であったが、2006年に中国に抜かれた。さらにスキャンダルになるような論文不正事件が起きた。生産量の衰退だけでなく、その質も問われ、論文生産の健全性に疑問が生じた。発表倫理の視点から論文作法を考える時である。

4. データからファクト

データは、「所与」とも訳され、「他から与えられるもの」であり、実験や観察、調査活動から得られる。ファクト(fact:事実)は、factoryやmanufactureという言葉から分かるように、「つくられたもの」である。故に事実は決してひとつではなく、研究する人の数だけあるともいえる。データから導かれた個々の事実は、相互に比較され、史的に検証され、エビデンスを問われ、より確かなものになっていく。与えられたデータの声に虚心に耳を傾け、敬意を持って正面から向き合うことである。それだけに、データを意図的に改変させたり、異常値やはずれ値を安易に除外したり、付け替えたりするのは、リスペクトを欠いた行為であり許

されない。また、データは与えられるものであるが、研究者側の問いかけの強さに応じて変動し、研究者の探求心に呼応するものである。

5. 巨人の肩にのる

Google scholarは、文献検索ツールとして、学生から研究者までに幅広く支持されている。そのトップ頁に「巨人の肩にのる」とあり、英語版では「Standing on the shoulders of giants」と記載されている。研究のプロセスを考えると、調査・実験を行うだけでなく、関連資料の検索と収集を中心とした先行文献調査の過程がある。自分の研究テーマに関係する先行文献を吟味していくなかで、新たな気づきや展開を得る。そして、先人の業績の上に自分たちの仕事が存在していることに気づき、先行文献とそれらの著者に対して敬意の念を見出すのではないだろうか。

参考文献を示す代表的な記載方式に、引用順スタイル(Citation order style)とハーバード・スタイル(Harvard style)がある。ハーバード・スタイルは、本文中に著者名と出版年を示すことにより、先行文献への敬意とオリジナリティへの信認を重要視するものである。また、ハーバード・スタイルによる文献リストは、著者名順に整然と並べられており、書誌リストとして有用である。

6. 引用とは

文献引用とは何であるのか。定評ある教科書からあげてみよう。「文献引用とは、文章、レポート、研究の一部分などを書く際に使用した情報源へ謝意を表明することである。議論の正確さや根拠を確かめるための典拠となる資料へ、できるだけ迅速に接近するのを可能にする。課題レポートの文中や、本文末尾にそれらを引用することで、容易に情報源を識別できるようにする」と記されている²⁾。

引用にあたり、なぜ「すでに公表されている著作物であること」³⁾が求められるのだろうか。論文内容に係る根拠や情報源は、誰でもが入手できる公開された著作物であるべきであり、入手できない私信(私的資料)などは文献リストに載せず、本文中に記載する。このように、誰でもが利用できる公開情報を媒介として討議がなされるべきであるという考えである。なお、アメリカ心理学会の論文作成マニュアル⁴⁾によれば、「私信とは、文字、メモ、電子通信、個人的なインタビュー、電話の会話などである。私信は回復可能なデータではないので引用文献リストには含めない」。さらに「引用するものは学問的妥当性のあるものでなければならぬ」と注意している。近年、ネットワーク資料の台頭が顕著であるが、質的には不適切なものが混在しており、作成機関や提供者に注意して利用すべきであり、サイト情報と利用日などが記載される必要がある。

一方で、レビュー論文が無視され、文献リストに掲載されないことがある。テーマの全体像や問題点を理解し、自らの方向性を見出すために役立つレビュー論文があれば、それらを示すべきである。レビューが言及した文献を参照し文献表に記載するが、レビュー論文は明示されない事例がある。これまでの研究の背景や進展状況を記載する際、レビューの存在を無視してはならない。

7. コピー・アンド・ペースト

インターネットの普及により、新環境下における最大の問題として浮上したのがコピー (copy and past) である。引用や出典を示さなければ、盗用になることが十分に理解されていない。

本文中の記載方法に関して、アメリカ医師会の書き方マニュアル⁵⁾ (AMA:6章 14;ブロック引用文)では、「4行以下は、カギ括弧 (「」) や引用符 (”) で示し、5行以上では本文と区別できるように、文字の大きさ (ポイント) を小さくし、インデント (段落) を本文より落とすなどは一般的には用いない」としている。アメリカ心理学会の論文作成マニュアル (APA:3.34 出典の引用) では、「40字以上になる引用文はブロック引用する (その部分を本文から離して表示する)。この場合、引用文を本文中に組み込まず、ダブルクォテーションマークも付けない」とし、英文で5スペースほど、引用文を字下げするよう勧めている。引用であることを、カギ括弧や引用符で示したり、字下げしたり、文字ポイントを小さくするなどし、対応するべきである。

文化庁の著作権ガイドによれば、「引用部分とそれ以外の部分の「主従関係」が明確であること」と記載されている。文章の記述を誰がコントロールしているか、読み手に分かるよう表記されるべきである。また、「主従関係」から考えると、引用が1頁の半分以上を占めるのは不適切であり、必要最小限にするよう求められる。

8. 著者とは、定義と実態

オーサーシップは、論文内容への責任を公式に告げるものである。しかし、著者の定義は軽んじられ、研究への寄与を正しく反映しているのか疑問が表明されている。プロジェクトに寄与していない研究室のトップが、著者として扱われる慣例が、あたかも徳行のように見なされているのが現状であろう。

オーサーシップの定義は、国際医学雑誌編集者委員会の勧告があり、生命科学領域で良く知られている。時代に即した改良が加えられながら、2015年12月に最新版が示されている (ICMJE勧告 2015年)。著者の定義は下記の4項目からなり、それらを同時に満たすことが求められている⁶⁾。

1) 研究の着想かデザイン、あるいは研究データの取得、分析、あるいは解釈

- 2) 論文原稿の執筆、あるいは内容への重要な知的改訂
- 3) 発表原稿への最終的な同意
- 4) 研究のすべてに対して、その正確さや公正さに関する疑問が適切に解き明かされるように、すべての内容を説明できることに同意する

この4項に、「共著者の寄与内容が明らかにされることに加え、研究に果たす各々の責務を識別できる。加えて、著者らは各自の寄与内容の公正さに信を置くべきである」という注記が付加された。

誤ったオーサーシップの代表としてギフト・オーサーシップ (gift authorship) がある。著者としての寄与のない人に、あたかも贈物をあげるように著者リストに加えることである。一般的に地位の高い人へ与えられることが多く、名誉のオーサーシップ (honorary authorship) とも呼ばれる。ゴースト・オーサーシップ (ghost authorship) は、著者の資格がありながら共著者として扱われない人で、特に製薬企業に雇用された統計専門家を指している。ゲスト・オーサーシップ (guest authorship) は、実際の寄与がないにもかかわらず、著名な研究者を共著者として招くことである。名声のある研究者を著者に入れ、論文の評価を意図的に高めようとする行為である。この guest authorshipは、金銭がともなうケースもあり注意が必要である。オーサーシップの贈物を喜んでばかりしてはられない。ミスコンダクト論文の著者を giftされるケースもあり、贈物に毒があることも忘れてはならない。

オーサーシップの要件を満たさない寄与であれば、謝辞に記載して感謝の意を表明することになる。謝辞とオーサーシップを適切に使い分けるよう研究者は求められる。

9. 著者の責任とは

オーサーシップを正すことで、論文のミスコンダクトの防止が可能になる。そのための方策のひとつとして、コントリビューターシップ (contributorship) が提案され⁷⁾、主要な総合医学誌をはじめとし採用が増加している。コントリビューターシップは、論文への寄与内容を具体的に示すことで、実際の寄与がない同僚、指導者、研究組織の長などを除外し、真の寄与をもって著者名リストを形成しやすくさせる。コントリビューターシップ欄は、本文の末尾に置かれ、Nature誌やJAMA誌では「author contributions」、LancetやBMJ誌では「contributors」などで記載されている。

共著者の並び順は、一般的に最も寄与の高い著者が筆頭となり、以下寄与順に並ぶ。最後尾の著者は、研究プロジェクトの主導者や保証者 (guarantor) を示す事例が多く存在する。また、どの著者も同等の責任を果たしており、著者名のABC順に並べる分野や雑誌もある。著者の並び順は、寄与順を基本とするが、著者数が100名を超えるようなメガ著者論文では、著者名

のABC順などを用いないと探すのが難しくなる。

近年、その重要性が高まったものに連絡責任著者 (corresponding authors) の役割がある。投稿にあたり編集者と直接連絡を取り、論文審査時にはレフェリーや編集者からコメントを受け、共著者を代表して修正や反論などを行う。また、出版後にはメディアへの対応や読者からの意見に答える役割である。また、著者同意書へのサインを代表して行うこともある。論文をめぐるコミュニケーションの中心となるのは、筆頭著者やラストオーサーであるが、多数著者論文が増大する中で、明確ではなくなってきたのである。

10. 発表しないのはミスコンダクト

出版バイアス (publication bias) は、「ポジティブで有意な結果を示す研究の方が、ネガティブな結果の研究よりも、出版される傾向にあることを意味しており、positive-outcome biasとも呼ばれている」⁸⁾。仮説を検証できなかった研究、有意でなかった研究、そして期待できない結果であるが正確になされた研究など、発表をためらってはならない。特に、臨床試験の発表をめぐる出版バイアスは、診断や治療、そして医療評価の質に影響する。Evidence Based Medicine (EBM:根拠に基づいた医療) の主導者のひとりであったChalmersは、臨床試験研究を報告しないことは、科学研究上の不正行為であると厳しい⁹⁾。ポジティブでなかったことを理由に、きちんとデザインされた臨床試験が、公表されないとすれば、システムティックレビューやメタ分析の結論に影響をおよぼし、患者への不適切な治療につながるからである。報告されない研究が増えれば、患者にとり有害で偏向した結論になる危険がある。研究代表者、研究倫理委員会、助成機関、雑誌編集者は、すべての臨床試験が公表されるよう尽力すべきであると述べていた。成功した研究だけが、発表する価値が存在すると考えるべきではない。

文献・資料

- 1) 猪瀬博. この人このテーマ:国民が使える情報基盤を. 朝日新聞; 1998年4月19日.
- 2) Pears R, Shields G. Cite Them Right. New York: Palgrave Macmillan; 2013.
- 3) 文化庁. 著作権テキスト:初めて学ぶ人のために. 平成27年度. 東京:文化庁. http://www.bunka.go.jp/seisaku/chosakuken/seido/kaisetsu/pdf/h27_text.pdf [accessed 2016-01-8]
- 4) アメリカ心理学会 (前田樹海他訳). APA論文作成マニュアル. 第二版. 東京:医学書院;2011.
- 5) 今西二郎, 浦久美子訳. 医学英語論文の書き方マニュアル. 原書10版. 京都:共和書院; 2010.
- 6) Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)

Updated Dec. 2015. <http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/icmje-recommendations/> [accessed 2016-01-10].

- 7) Rennie D, Yank V, Emanuel L. When authorship fails: a proposal to make contributors accountable. JAMA. 1997; 278: 579-85.
- 8) Ioannou A. Publication bias: A threat to the objective report of research results. 2009, <http://www.eric.ed.gov/PDFS/ED504425.pdf> [accessed 2010-09-01].
- 9) Chalmers TC, Frank CS, Reitman D. Minimizing the three stages of publication bias. JAMA. 1990; 263(10):1392-5.

この人 この研究



Kazunari Miyamichi

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。

宮道 和成 先生 みやみち かずなり先生

Profile

現職

東京大学大学院農学生命科学研究科 特任准教授
ERATO東原化学感覚シグナルプロジェクト グループリーダー

経歴

2001年 東京大学理学部生物化学科卒業
2006年 東京大学理学系研究科生物化学専攻修了 理学博士
2006年-2013年 スタンフォード大学生物学科Liquan Luo研究室 博士研究員
2006年-2007年 日本学術振興会 海外特別研究員
2007年-2010年 HFSP長期フェロー
2013年 9月より現職

嗅覚の不思議、その先に魅せられて

1. インプリンティング

DNAを操作して自分でデザインした実験動物を作り出し、脳の不思議をバリバリと解き明かして行きたい——などと無謀な夢を抱くようになったのは、立花隆氏が利根川進先生に取材した『精神と物質』にたやすく感化されたからである。高校1年の冬である。当時の利根川先生は、免疫系の抗体遺伝子組み換えの研究でノーベル医学生理学賞を受賞されてから神経科学へと転向され、ノックアウトマウスを用いた記憶の研究に着手された時期であった。マサチューセッツ工科大学の、科学の新しい一幕が開かれていく現場の熱量のようなものが、日本の田舎の片隅に生息していた高校生の心象に鮮やかに刻みこまれた。何しろインターネットの普及前だったし、研究世界のダークサイドなど知るはずもなく、世界はピュア100%で構成されていた。そういう時期にインプリンティングが発動するのだとすると、情報洪水に生きる現代のジュヴナイルたちがやがて進むべき母川を見失ってしまわないのかと心配になる向きもある。あるいは余計なお世話かもしれない。脳の不思議にすっかり飢えていた私は、立花氏が日本の神経科学者に取材して『脳を究める』を出すとこれまた貪るように読んだ。その中で当時大阪バイオサイエンス研究所におられた森憲作先生の嗅覚の研究が印象深く残った。森先生はウサギを用いて、嗅球という匂いの情報が脳へと進む入口の構造に微細な電極

を差し込み、嗅球の表面で匂い情報が「地図」として展開されていることを示されていた。どうして生物は無数にある外界の匂い物質を検出できるのだろうか？それがどうやって理路整然とした地図に変換されるのだろうか？何だか良くわからないが、妙に面白そうだった。

2. 地獄の窯の底

東京大学理学部生物化学科に進んだ私は2000年に坂野仁先生の研究室の門を叩いた。坂野先生は、あの利根川研究室で抗体遺伝子再編成の仕組みを解き明かした張本人であったし、東大に移られてからは分子遺伝学を用いた嗅覚系の研究を進められていたので、まさにストライクど真ん中だった。しかし、私は焦燥の中にあっただ。嗅覚の不思議の本丸というべき「どうして無数の匂い分子を検出できるのか」という問題は、1991年にL. Buck & R. Axel (2004年ノーベル医学生理学賞)が嗅覚受容体 (Odorant Receptor, OR) 遺伝子をクローニングすることにより既に理解できるものになっていた。その遺伝子数はマウスで約1100種類、ヒトでも約400種類に及ぶ。1999年に発表されたBuckらの論文によると、一種類のORは多数の匂い分子を検出し、また一種類の匂い分子は多数のORによって検出されるという多：多の関係が成り立つ。それなら、1000種類のORから3種類を選ぶ組み合わせだけ

で一億を超えるのだから、嗅覚系が非常に多くの匂い分子を検出できるのはもはや不思議では無い。自分は何をすればよいのだろうか？坂野研究室では嗅覚系の本質的な成り立ちに関する問題を解決すべしという大方針だけがあり、研究テーマは自力で編み出すか奪い取る (!) かするべきもので、安易に与えてもらえるものではなかった。学生にじっくりと問題の本質を考えさせ、技術的限界を体感させ、テーマ設定の難しさを骨の髄まで刻み込むような教育だった。そのため、卒業研究は当然として、修士課程においてもテーマが見いだせず七転八倒を続けることが珍しくなかった。私も最初の数年間はほとんど研究室に泊まり込むような生活を続けていたのに何ら意味のあるデータや方向性を見いだせず、無力感に打ちのめされた。「地獄の窯の底」を見て生還できれば修士号を与える、という坂野教育の刻印を押される羽目となった。

3. 1細胞：1受容体ルールの原理を見出す

重要問題は明らかだった。1000種類のORが多：多の関係で無数の匂い分子を検出するといってもこれだけでは脳が匂い分子を区別できることを意味しない。仮に個々の嗅神経細胞に複数種類のORが発現していると、どのORが活性化されたのかを電気信号だけを頼りに脳が区別するのは（不可能ではないにしろ）難しいはずだ。すると、個々の嗅神経細胞に一種類のOR遺伝子だけが発現するという“1細胞：1受容体ルール”があるはずだ。それが本当だとすると、個々の嗅神経細胞はどうやって発現するべき一種類のOR遺伝子を選び、残りを発現しない状態に抑えることができるのか？私に何ら名案はなかった。

このままでは窯の底で干上がってしまうと憐れまれたものか、2002年、当時博士研究員をされていた芹沢尚博士が蜘蛛の糸ならぬマウスの尻尾を垂らしてくれた。そのころ芹沢博士は、あるOR遺伝子クラスターから75kbという遠方にあるこのクラスターの発現をまとめて正に制御するH領域というエンハンサーを発見していた。私のもらったマウスは、H領域のあるOR遺伝子MOR28のごく近傍に近づけたトランスジェニックマウスだった。このマウスの嗅上皮では奇妙な現象が起きていた。H領域の強力な活性によって、MOR28が通常の100倍も多くの嗅神経細胞で発現する一方、他の無関係のOR遺伝子が押しやられて軒並み発現細胞数を減らしていたのだ。これは、たくさんのOR遺伝子がたった一つの発現枠を巡って競合していることを示しているのではないかと？さらに偶然の発見があった。私の解析したトランスジェニックマウスの一系統ではMOR28遺伝子がたまたま壊れて一部欠損していたのだが、その場合、壊れたMOR28がいくら発現していても他のOR遺伝子には何ら影響が無いようだった。そこで実際にデザインしてMOR28のコーディング領域が完全に欠損した変異体OR遺伝子を作ってみると、他のOR

遺伝子のどれか一つとランダムに共発現するようになった。こうして1細胞：1受容体ルールの重要な原理が分かった。すなわち、個々のOR遺伝子は一つの発現枠を巡って競合しており、そのうちたまたま勝利したORからのシグナルを受けて、負けたOR遺伝子の発現が抑え込まれる。この負のフィードバックシグナルを発するためにはOR遺伝子産物が必要で、中身がスカスカの受容体では他のOR遺伝子を抑えることができない。

この解析には、私が七転八倒時代に改良した蛍光 *in situ* hybridization法が不可欠だった。分岐だらけの曲がりくねった道を迷走しているように見えて、後に振り返るとさまざまな寄り道が自分の研究にとって欠くことのできない構成要素だったことが分かる。そういう経験はその後も何度か味わうことになった。この時代の経験から私の学んだ最も重要だと思うことは、研究者がデータを生み出すだけではなく、優れたデータはまた研究者を育てる、ということだ。「天が己をして何をなさしめんとしているかを考えなさい」と坂野先生はよく仰った。当時は意味がよくわからなかったが、10年経ってみると、一枚の蛍光写真が、どれほど多くを自分に与えてくれたかを思い知ることになる。それは記述したデータを超えて、その先にさまざまな新しい不思議の予感のようなものを見せてくれた。その導きに従って、こんにちまで道なき道を進んで来られたのは実に幸福だったと思う。

4. SperryとHebbに架け橋を!

事態は急転していた。次なる大問題として、各々のOR遺伝子が発現する数千から数万の嗅神経細胞がどのようにして嗅球の表面に適切な一対の投射先を見つけ出し、理路整然とした投射地図を描き出すのかというテーマがあった。これは森先生の見出された嗅球の「匂い地図」をOR遺伝子の側から説明するものだ。OR遺伝子の選択が「早い者勝ち」で決まる以上、個々の嗅神経細胞が行くべき投射先を知るのは自らの発現するOR遺伝子の種類が確定してからでなくてはならない。するとOR自身が投射先を決めるはずなのだが、いったいそんなことが可能なのか？神経科学の教科書によれば、一般に神経回路形成時には軸索ガイダンス分子と呼ばれる一連の道しるべ分子が働き、あるものは軸索を吸引し、あるいは反発し、さらにはマイクロな鍵と鍵穴の関係で結びつく相手を決めているらしい。これは化学親和説といってR. Sperryが1960年代に提唱した考え方で、当時すでに視覚系をはじめ多くの系で実証されていた。そこでOR分子の発する何らかのシグナルによって、軸索ガイダンス分子の発現が制御される——つまりOR分子によって決定される嗅神経細胞の個性が、シグナル伝達を介して軸索ガイダンス分子のコードへと変換される——しくみがあるのではないかと考えるに至った。この仮説は、はじめラボミーティングで提案するや非難轟轟の集中砲火を浴び、すん

でのところで葬られるところだった。しかし、坂野語録の密かな蒐集家であった私は「教授が反対したくらいで引っ込めるようなアイデアなら、やめときな」という教えをいつの間にか骨肉化していたため、初出時にボロボロに批判されるアイデアはむしろ試す価値があるぞ、とこっそり喜んでいた。果たして、MOR28がたくさん発現するマウスを野生型と比較解析すると、発現量の変動している軸索ガイダンス分子群が次々と見つかり、その後の一連の実験によってOR→軸索ガイダンス分子という変換機構の存在が確実なものとなった。

これらの分子の中には今井君（現RIKEN CDBチームリーダー）が鮮やかに証明したように、基底状態のORシグナルに由来するcAMPシグナルを受けて、嗅神経細胞の嗅球における前後軸上の位置を決めている分子群がある。一方、私が芹沢博士や後輩の竹内君と一緒に解析した分子群は、鼻孔を閉じたり嗅神経細胞の活動をブロックすると発現量に変動してしまう。こういった分子群は、嗅球を見ると嗅神経細胞の軸索でモザイク状に分布しており、隣り合う投射先の間で発現量が随分ことなる。すなわち、ORの活動量の違いを反映して、お隣さんと自分とを区別するタグの役割を果たしているようだ。実際に同じORを発現していても、これら分子の発現量の異なる二群を実験的に作り出してみると、投射先が綺麗に分離することがわかった。これは、神経回路形成における基礎的な原理の一つを表

しているように思う。それまで神経活動に基づく回路の精緻化（D. Hebbが1949年に提唱したHebbのルール）とSperryのガイダンス分子群とはまったく別の文脈で考えられていたのだが、実は両者は「神経活動に基づくガイダンス分子コードの制御」という共通原理によって統合的にとらえられるのかも知れない。現在までに、この考えの妥当性や普遍性はほとんど検証されていない。特に脳の中枢領域では回路形成の仕組み自体がほとんど分かっていない状況だ。SperryとHebbに架け橋を——これは志のなかばで2009年に世を去った芹沢博士の遺してくれたビジョンであり、このビジョンに応えられるような技術とアイデアを磨くことが私のライフワークの一つである。

5. あとがき

酒席の反応を見ると、スタンフォード大学でウイリスレーシング法の実用化や嗅覚皮質の神経回路を研究した博士研究員時代に比較して、大学院時代の話の方が何だかウケが良い。坂野先生の特異なキャラクターもあるが、サイエンスとして見ても若々しく勢いの良さがあった。そんなわけで本稿には大学院時代のエピソード（の一部!）を紹介することにしたが、留学時代も実に面白かったので他にチャンスがあればご紹介したいと思う。



大学院を卒業しておよそ十年、坂野先生に続いて森憲作先生も東京大学を定年退職されることになった。写真は2015年3月の森先生退官記念パーティーで久しぶりにお会いした恩師や同窓の方々。一番右が著者。本稿に登場した方のみご紹介すると、右から3番目に同窓生の今井君、4番目に私が嗅覚の世界に入るきっかけとなった森憲作先生、5番目に恩師の坂野仁先生、一番左にかつて軸索ガイダンス分子の共同研究をした竹内君。天逝の奇才であった芹沢尚博士がこの場におられないのが残念である。



オープンアクセスの始まりを振り返る

文部科学省 科学技術・学術政策研究所

科学技術動向研究センター

林 和弘

はじめに

2016年初頭、第5期科学技術既報計画が閣議決定された。2016年度から2020年度までの5年間の科学技術政策立案の基礎となる本計画において、第4章は「科学技術イノベーションの基盤的な力の強化」となっており、今後起こり得る様々な変化に対して柔軟かつ的確に対応するため、若手人材の育成・活躍促進と大学の改革・機能強化を中心に、基盤的な力の抜本的強化に向けた取組を進めることとしている。そして同章(2)「知の基盤の強化」の下③として「オープンサイエンスの推進」の項が設定され、オープンサイエンスの推進体制を構築し、公的資金による研究成果については、その利活用を可能な限り拡大することを、我が国のオープンサイエンス推進の基本姿勢としている。

オープンサイエンスは研究論文を中心としたオープンアクセスと研究データのオープン化（オープンリサーチデータ）を含む概念とし、研究成果をよりオープンにして利活用を推進させることにより、研究を加速し、イノベーションを生み出すことや市民の研究への参加等が期待されている。日本に限らず、EUを中心にこのオープンサイエンスの推進は世界の科学技術政策の重要テーマとなっている。

一方、オープンサイエンス、オープンアクセス、オープンリサーチデータのそれぞれについて、それが何を指し、何のために、何を指すのかが、まだ広く研究者や市民一般に浸透しているとは言いがたい。なぜ世界は明確に定まっていないこれらのキーワードを軸に政策の議論を進めているのであろうか。

本稿では、オープンサイエンスの潮流が切り拓く新しい研究の世界を念頭に、オープンサイエンスに至るまでの経過として、まずは、2010年頃までを中心とした研究論文のオープンアクセスの始まりを振り返る。

オープンアクセス前史

オープンアクセス（以下OAと略す場合がある）を語るには、様々な背景を踏まえておく必要がある。まず

学術ジャーナルによる論文の出版という、印刷革命後に生まれた学術情報メディアの仕組みを簡潔に押さえておく。学術ジャーナルの起源には諸説がある中、有力なものは1665年に創刊されたPhilosophical Transactionをその嚆矢とするものであり、それから300年余りをかけて、学術ジャーナルは発展してきた。その本質は、紙の上に質を担保した情報を印刷して、郵送という物流を活用して読者に届けるという情報流通のフレームワークであり、その伝達効率の最適化を図り改良され続けてきた。発行されたジャーナルは図書館を中心とした購読者が年間購読費を払って買い支え、他の蔵書の管理と共に長期保存を含むジャーナルの管理を行ってきた。

この学術ジャーナルは、電子化以前にすでに商業出版者による寡占と値上げが進み、出版論文数の増加と相まって、図書館予算が逼迫して必要なタイトルを購読できなくなるという危機、シリアルクライシスを起こしていた。

電子ジャーナルとビッグディール

電子化とwebによる情報流通インフラが整い始めると、電子ジャーナルが浸透した。検索やリンク等の今では当たり前機能が充実し、研究者にそのメリットが認識されることで、研究者は紙のジャーナルから電子ジャーナルの利用へ移行した。そして出版者と図書館の間で多数のジャーナルをまとめて売り買いするビッグディールが生まれた。ビッグディールによって、数千に及ぶタイトルが1つの契約で読めるようになり、契約や冊子管理の手間を省きながら、研究者により多様なサービスを提供できること自体は有り難いことではある。しかし、多数のタイトルを擁する少数の出版者との購読契約に結果的に依存する形になり、それらの契約を止めると読めるタイトル数が激減し、毎年の値上げ分を含めて購読費を払い続けざるを得ないという電子版ならではの問題に直面した。

プレプリントサーバーと転覆計画

電子ジャーナルでは、印刷と郵送のように刷る枚数、送る数や送る距離が増えると費用がそれに依りて増えることはなく、サーバーに情報を置いておきさえすればwebアクセスが可能で誰でも読むことができ、いわゆる情報伝達の限界費用が限りなく0に近くなった。そもそもアクセスに対して細かく課金をすると手間と費用がかかる。情報流通の事業基盤、ビジネスのルールが大きく変わったとも言え、1991年には Paul Ginspargがロスアラモス研究所において、プレプリントサーバー (LANL preprint archive、現在のarXiv) を開始し、物理、数学系を中心とした査読前の投稿論文の掲載を開始し、研究者が自由にアクセスできるようにした。また、Steven Harnadは電子ジャーナルが本格化する前より学術情報流通の革命を促す活動を始めた。1994年に「転覆計画」と題して、特に研究者に対して、自身の論文をプレプリントサーバーや自分のサーバーに搭載して、自由に閲覧できるようにすることで、学術情報流通の主権を(商業的に活動する)出版者から研究者に取り戻すことを訴えた。この2つの活動それぞれがオープンアクセスの始まりとされることが多い。

ブダペスト宣言とオープンアクセスの定義

2002年になると、ブダペスト・オープンアクセス・イニシアティブ (BOAI) がオープンアクセスに関する宣言を行い、オープンアクセスの定義が示された。図書館や出版関係者以外がその全文を読むことは滅多にないと思われるので以下に示す。

「[ピアレビューされた研究文献]への「オープンアクセス」とは、それらの文献が、公衆に開かれたインターネット上において無料で利用可能であり、閲覧、ダウンロード、コピー、配布、印刷、検索、論文フルテキストへのリンク、インデクシングのためのクロージング、ソフトウェアヘデータとして取り込み、その他合法的目的のための利用が、インターネット自体へのアクセスと不可分の障壁以外の、財政的、法的また技術的障壁なしに、誰にでも許可されることを意味する。複製と配布に対する唯一の制約、すなわち著作権が持つ唯一の役割は、著者に対して、その著作の同一性保持に対するコントロールと、寄与の事実への承認と引用とが正当になされる権利とを与えることである。」

出典：Budapest Open Access Initiative
<http://www.budapestopenaccessinitiative.org/boai-10-translations/japanese-translation-1>

少々難解な表現も含まれるが、この定義が現在オープンアクセスの定義として最も依拠されているもので

ある。その上で、現実の運用としては、電子ジャーナルの論文へのアクセスを無料にすることから取り組み、再利用を含めその自由な利活用促進を狙っている。なお、ブダペスト宣言を含め、後に行われたオープンアクセスの推奨と定義を述べたベズダ宣言 (2003年4月)、ベルリン宣言 (2003年10月) の3つをまとめて「オープンアクセスのBBB 定義」と呼び、オープンアクセスの定義は主にこの形で言及される。

研究助成団体とOA義務化

オープンアクセスの動きに敏感に反応したのは図書館や出版者だけでなく、研究助成団体も早くから、公的資金を得た研究成果をよりオープンに公開できるオープンアクセスの仕組みに注目した。主なものとしては、米国立衛生研究所 (NIH) が2004年から助成した研究成果のOA義務化の検討を開始し、2005年に論文出版から12ヶ月以内にPubMedCentralで公開することを推奨した。そして、2008年より推奨から義務化に方針を変更し、2013年には対象論文の登録率が75%にまで上がった。英国でも2004年から下院科学技術特別委員会による調査報告に始まり、英国研究協議会 (RCUK) が2005年にオープンアクセスに関する方針を公表した。

図書館の活動と機関リポジトリ

図書館は電子ジャーナル化以前より、商業出版者の値上げをできるだけ押さえ、予算からなるべく多くの学術ジャーナルを提供すべく努力を続けてきた。オープンアクセスの時代が到来すると、商業出版者に対抗する形で、SPARC等の活動を通じてオープンアクセスに関する啓発活動を行い、図書館を中心に機関リポジトリを構築した。所属機関の研究者の論文に関して、購読費を払わないと読めないジャーナルの場合は、出版者版の論文の代わりに著者最終版の原稿を機関リポジトリに đăngし始めた。この論文の出版者版の代替物をオープンに公開する手法はグリーンOAと呼ばれる。現在ではほとんどの大手出版社が、この著者最終版の機関リポジトリへの掲載を認めている。

PLoSジャーナルという発想の転換

図書館の中には自ら情報発信をするものも現れた。米国のPublic Library of Science (PLoS) は2001年にScience誌上で出版者に対する公開状を掲載し、医学・生命科学計の分野の研究成果を無料公開するオンライン公共図書館設立への支持を表明した。具体的にはPubMedCentral等に論文を掲載して無料で読めるようにすることを出版者に求めたが、出版者の反応が決して良くなかった。そこで、代わりにPLoS Biologyを初めとしたオープンアクセス誌を創刊することになった。

情報の受け入れ側として機能してきた図書館が出版側に回ったこの発想の転換は、後にPLOS One誌として分野や新規性を問わずに広く論文を集め早く出版するオープンアクセスメガジャーナルという、電子ジャーナルならではの新しいイニシアチブに繋がっていく。

オープンアクセス出版者の立ち上がり、 反発・静観から迎合・歓迎に変わった大手出版者

PLOSの動きと前後して2000年には生物医学系のオープンアクセス出版者BioMedCentralが立ち上がった。投稿者が掲載料（APC Article Processing Charge）を支払うことで出版経費をまかない、出版者が論文を無料で公開する。この手法はゴールドOAと呼ばれる。PLOSと共に、APCによる出版事業が本当に成り立つのかどうか、ある種好奇の目で見られていた時期もあったが、結果的には2016年現在、それぞれ無視できない量の論文を出版し、一定以上の存在感を示している。

一方、既存の大手出版者は、オープンアクセスに対して理念としては反対できないものの、購読費の対価としてアクセスを与える自身ビジネスモデルの利益を傷つけかねないオープンアクセスには、反対ないしは静観の態度を取ってきた。例えば、先に述べた2006年のRCUKのOA方針に対して学協会出版者協会（ALPSP）が懸念を表明している。それが、先に述べた先行OAジャーナル出版者の成功と共に、出版者によるオープンアクセスジャーナルの創刊が始まるようになり2010年頃を境に大手出版社のほとんどがオープンアクセスジャーナルを擁するようになった。オープンアクセスジャーナルではいわば発信者課金の形態で、投稿する側が出版経費を支払う。大手出版社は、図書館を中心とした購読者からの収入に加えて、オープンアクセスジャーナルを通じて投稿者である研究者から収入を得られることに気づいたのである。今では大手出版社のほとんどがオープンアクセスを歓迎している。そして、発信者課金の形態は出版する論文数が増えると売り上げが上がり、出版経費を抑えることでより利益が大きくなるため、人件費の安い新興国を中心に、数々のオープンアクセス出版者が立ち上がった。

研究活動エコサイクルに取り込まれたオープンアクセス

元々商業系出版者に対する対抗の意味合いが強かったオープンアクセスも、今やその活動を反対するステークホルダーはほとんどなくなった。強いていえば、分野によっては研究者の認識がまだ不足し、時に感情的な反対がまだあることであろうか。オープンアクセスは、オープンアクセスジャーナル出版や機関リポジトリの活動を通じて研究活動のエコサイクルの中にすでに取り込まれているといえ、オープンアクセスの是非を問う時代から、オープンアクセスの仕組みをどう

活用するかを考える時代になったと言える。

おわりに

研究論文のオープンアクセスを歴史的に振り返ると、冊子体から電子ジャーナルに移行し発展すると共にオープンアクセスは育ってきたとも言える。次号では、オープンアクセスが学術情報流通の何を変えたかについて紹介する予定である。

参考文献

- 1) 倉田敬子．学術情報流通とオープンアクセス．勁草書房．2007．
- 2) 尾城孝一．オープンアクセス序論：概況報告．シンポジウム「大学からの研究成果オープンアクセス化方針を考える」．2010年12月
<https://www.nii.ac.jp/sparc/event/2010/20101210.html>
- 3) 栗山正光．オープンアクセス関連文献レビュー：「破壊的提案」から最近の議論まで．情報の科学と技術 60(4), 138-143
<http://ci.nii.ac.jp/naid/110007580530>
- 4) 横井慶子．学術雑誌出版状況から見るオープンアクセスジャーナルの進展．Library and Information Science. 2013, 70, p. 143-175.
- 5) 文部科学時報2010年9月号【特集2：電子ジャーナル化と科学コミュニティの変化】／文部科学省科学技術政策研究所

【オープンサイエンス/イノベーション時代の到来】

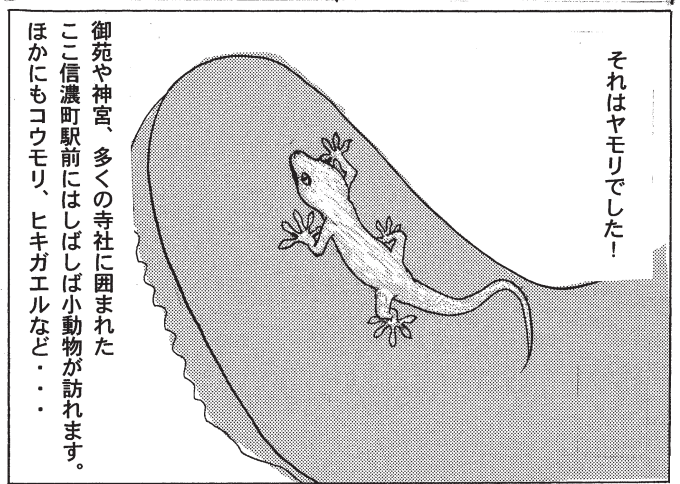
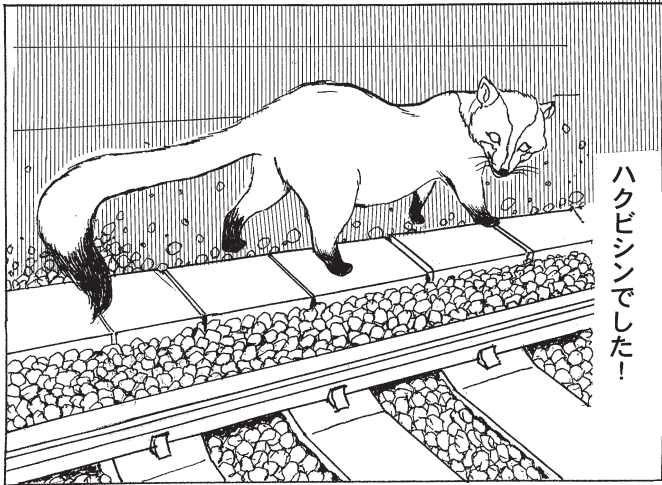
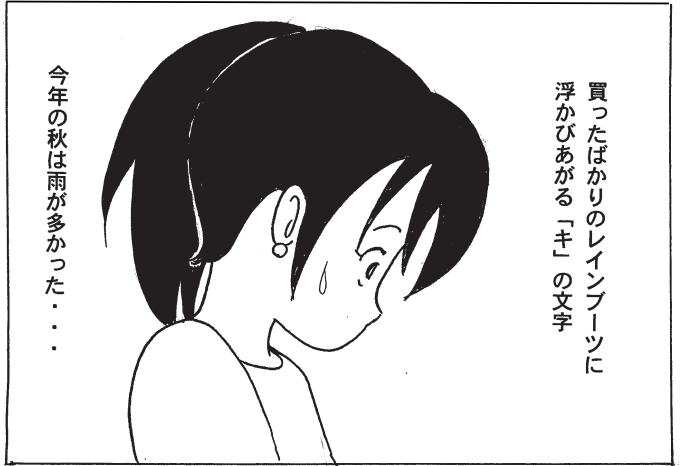
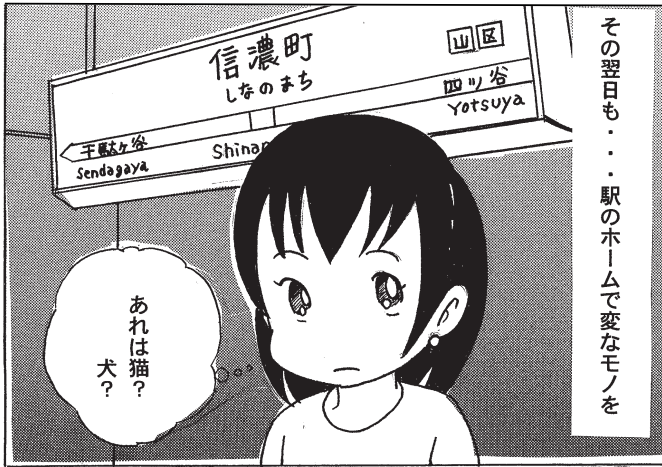
次号以降の予定

- 2) オープンアクセスが変えたもの
 - ・出版ビジネスモデルの変化の詳細
 - ・査読
 - ・出版後評価とaltmetrics
 - ・学術ジャーナルの在り方
- 3) オープンアクセスが露わにした課題
 - ・変わらぬ論文出版という行為
 - ・ジャーナルブランドと研究評価
 - ・研究者の態度とOA義務化の難しさ
 - ・あやしいOAジャーナル
 - ・研究公正
- 4) オープンアクセスからオープンサイエンスへ
 - ・研究論文から研究データへ
 - ・先見の明があった、第4期科学技術基本計画
 - ・ツールから研究活動プラットフォームへ
 - ・オープンイノベーション指向
 - ・科学と社会の在り方

あいみっ子

信濃町動物記

作・絵 H.M.



編集後記

■2016年の37巻第1号をお届けします。今年も季刊で四回発行いたしますのでどうぞ宜しくお願いします。本号では、財団の中谷顧問がEditorialを執筆しています。中谷顧問は厚労省出身で、昨年5月までWHO（世界保健機関）の事務局長補として、主にエイズや結核等の熱帯病の責任者として、多国籍の直属部下250名を統率しWHO総予算の20%を執行していました。国内外の公的セクターにおける保健医療福祉分野のトップランナーです。本誌は、次号から新シリーズ「感染症」を始める予定ですが、このシリーズは中谷顧問の監修によるものです。編集サイドとしては、WHOという待ったなしの現場で責任者として培ってきた経験や知見が反映したシリーズになるものと期待しております。読者の皆様にもご購入を宜しくお願いたします。（編集長）

■本格的な冬到来です。毎日寒いですが、いかがお過ごしでしょうか。今回の冬はエルニーニョ現象により暖冬といわれており、お正月の三が日もまるで春が来たような暖かさでしたが、成人式が過ぎると、やはり冬、雪の降る日が増えてきました。寒さが増しますと、朝、多くの人が布団から出るのが億劫に感じるかと思います。起きて日の出を

眺める、起きてラジオ体操をする、などの目標を立てると、少し起きやすくなるかもしれません。ちなみに、寒い日ほどきれいな日の出がみられますよ。（かもとりこんべえ）

■読者の皆さま、初めてお目にかかります。本号より編集に参加させていただくことになりました「まるちゃん」と申します。この名前は学生時代に友人から買った懐かしいあだ名ですが、私の本名には「丸」という字は一字も入っていません。私が小さい頃に流行っていた某漫画の影響なのか、はたまた私の見た目のせいなのか今でも謎のままですが、あれから10年以上が経ちより体型が丸くなったことだけは確かです。本号から張り切って「あいみっく」をお送りして参りますので、皆さまどうぞ宜しくお願い致します。（まるちゃん）

■皆様、本年もどうぞ宜しくお願い致します。本号より、オープンアクセスについて特集が始まりました。次回もどうぞお楽しみに。本誌あいみっくは今年37巻。ほぼ同世代の私です。我が家のプチ反抗期女子二人と一緒に元気に体を動かして、心身ともに少しでも老化を抑えようと細々と過ごす毎日です。（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