



JAPANESE SOCIETY FOR BIOINFORMATICS

日本バイオインフォマティクス学会ニュースレター 第20号

学会ホームページ <http://www.jsbi.org/> Tel:03-5793-4431 Fax:03-5793-4432 E-mail:jimu@jsbi.org

◆ C O N T E N T S ◆

[巻頭言].....1	[国際会議レポート].....15
[特集:医の算術:医療インフォマティクス].....2	[リレー紹介:日本のバイオインフォマティクス研究室].....16
[研究会の活動報告].....8	[学会からのお知らせ].....17
[地域部会の活動報告].....10	[学会議事録等].....18
[公募研究会の活動報告].....12	[学会の現況].....19
[GIW2009レポート].....13	[編集後記].....20

◆ 巻 頭 言 ◆

科学技術分野において、アウトリーチ活動すなわち一般市民などへの啓蒙と双方向の対話の重要性が認識されつつある。「ゲノムひろば」などもアウトリーチ活動の好例であろう。しかし、である。バイオインフォマティクス研究においては、一般市民への浸透よりも、隣接する研究分野の専門家に対するアピールのほうがまず危念に必要なのではないか。そう思う機会があった。

神戸に建造中の次世代スーパーコンピュータ(いわゆるペタスケールコンピュータ、ペタコン)の関係者と議論していた時のことである。

「バイオインフォの研究者の人って、並列計算機を使う人が少ないですよ」「えっ?」

「自分でプログラムを書けない人が多くて既存のツールを組み合わせさせて使うから、perlとかrubyとかjavaとかいろんな言語が同時に必要とか言い出すんですよ」「はあ?」

全くかみ合わない散々な議論であった。もちろん、バイオインフォの分野こそが、世界の並列計算機の需要を引っ張った時代があることや、埃まみれのFortranコードにしがみついている分野の人などよりも、どれほど現代の計算機システムを熟知し愛している研究者が多いことかと反論した。相手の無知ぶりに腹も立った。Fortranやアセンブリ言語で書いてハードウェア性能を限界まで引き出せるのは、既に方程式が確立している分野だからだ。サクサクとプロトタイプを作って、様々なデータ解析のアイデアを試していけば勝負に

ならない、データ中心の科学が重要になりつつあるということを理解していない。そちら半分の科学を完全否定したらペタコンの価値など半減だ。しかし仕方がないのかも知れない。おそらく問題点は、どこか我々の側にもある気がした。技術的な問題ではなく、これまでのコミュニケーションに起因する問題である。

素粒子・材料科学・気象・宇宙、さまざまな応用分野で大規模計算機が使われており、対応する学会や集会有る。しかし彼らはたとえば情報処理学会のHPC(高性能計算)やアーキテクチャ研究の集まりに顔を出したり、人的交流があるようだ。彼らの活動内容や流儀は隣接分野からも認識されており、関連する役所にも話が届いているらしい。

それでは一方、バイオインフォマティクスの分野はどうなのだろうか。バイオインフォは新しく勃興した真に学際的な分野である。我が国では、黎明期に情報系からも多くの優秀な先輩方が移籍してきた。数理モデル、機械学習、並列処理、自然言語処理、ネットワークワーキング、など様々な分野の人材が高い志を持って流入し、単なる寄せ集めではない「バイオインフォマティクス」という学問分野の



骨組みを作りあげた。しかし、これは私の単なる誤解かも知れないが、我々の分野は学問的な高みは確保できたが、まだ人材の層が薄く、工学的なセンスによる効率の向上、ソリューションのパッケージ化、大規模な実証研究などに携わる研究者が少なすぎるのではないだろうか。

また、バイオインフォマティクスの先端研究を進めながらも、HPCなり、機械学習なりの出身コミュニティに戻って、そちらの分野でも活躍して、若手を集めてくるような動きが足りないのではないだろうか。バイオインフォ研究者はいつも極端に多忙で、まじめな研究者にはバイオインフォの文脈から外に出ていく余裕など無いのかもしれない。ここまでは情報系との関係だけを述べてきたが、はたして医学系や生物系の分野にも、バイオインフォマティクスは正しく理解され、応援をして貰っているのだろうか。

ここで最初の話に戻る。私が勝手に感じ取っている印象では、日本のバイオインフォマティクス研究は、高度な研究を打ち出す体制はできているものの、周辺分野と行き来する境界型の人材をそぎ落とす過ぎてしまったのではないだろうか。JSBiの将来を考えたとき、我々会員が外の分野とのつきあいを増していくことは、一時的には不安定に見えても、長期的には多くの人材を学会に引き寄せるきっかけにな

らないだろうか。隣接分野に対するアウトリーチ活動について、面倒くさがらずに考えていくことが今後のJSBiに必要ではないか。他学会の大会で1セッションをJSBiが提案する、他学会とイベントを共同企画する、などであろうか。一般市民へのアウトリーチは後回しでよいとまでは言わないが、変革のための時間は限られていると感じる。

変革などと大げさな事を書いてしまったが、ここでもう一つ確認しておくべき事がある。

別にJSBiは今のままでも立派で、バイオインフォ研究もバイオインフォ研究者も今のままでも内部的には何も困らないだろう。しかし、隣接する科学分野や社会全般からやや距離を置き、もしもまるで純粋数学研究のように孤高を保つとすれば(そこまで極端でなくても、やや孤立主義の比率が高くなると)、社会の求めるバイオインフォマティクスへの期待感との間で埋められぬギャップを生じるおそれはないのか。

アウトリーチ活動とは本来、単なる宣伝ではなく双方向性を持つものだそう。隣接分野とのふれあいの中で、JSBiや我が国のバイオインフォマティクス研究者が、自らのアイデンティティを見つけるヒントが得られるかも知れない。創設10年を越えたJSBiが、その“幼年期”の終わりを迎えて、大きく飛躍する契機の一つとなることを願っている。

秋山 泰 (東京工業大学)

特集:医の算術:医療インフォマティクス

■ 医療に対するインフォマティクスからのアプローチ：医療の効率化へ向けて

新村 芳人(東京医科歯科大学難治疾患研究所) 柴田 匡邦(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科)
大橋 渉(先端医療振興財団臨床研究情報センター) 田中 博(東京医科歯科大学大学院疾患生命科学研究所)

1. はじめに

本号の特集である「医療インフォマティクス」には、多様な研究分野が含まれる。

近年の生命科学研究における解析技術の発展に伴い、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオームなどの網羅的データ(オミックスデータ)が比較的簡便に得られるようになった。これらの膨大な情報から有用な知見を引き出すためには、データマイニングや統計学的手法、機械学習といった情報科学的アプローチが必須であることは、バイオインフォマティクス学会の会員にとっては周知のことであろう¹⁾。

情報技術の医療への応用も、医療情報学の主要な研究テーマである。我々のグループでは、EHR(electronic health record、生涯健康医療電子記録)の普及や、ICタグを利用したユキピタス医療、内視鏡などの詳細医療画像の遠隔医療を推進している。

また近年、マスコミで医療崩壊が声高に叫ばれている。高齢化社会の進展と医療技術の高度化により、医療コストが増大するとともに、医療サービスに対する格差の拡大も懸念されている。医療という万人にとって必須のサービスを、質を維持・向上しつつ公平に効率よく供給するにはどうすればよいかは、早急に解決すべき重要な問題である。このような問題に対しても、インフォマティクスを用いた解析が有用である。

本稿では、このような問題に対し、我々のグループで最近行った研究から2点紹介したい。

2. 日本における医師偏在の動向

現在の日本において、医師不足は深刻な問題である。日本政府は、医師数の増加が医療費の増加をもたらす、日本の経済発展を妨げるという「医療費亡国論」に従い、1980年代より医学部の入学定員の削減を行ってきた。その結果、2000年代になり、医師の絶対数の不足および医師の偏在が顕著となった。そのため、政府は政策を転換し、2008年より医学部定員を増加させることを決定した。

しかしながら、単純に医師数を増加させることで医師偏在が解消するかどうかは、明らかではない。医師の偏在は、日本だけでなく世界の多くの国々で深刻な問題となっている。医師数を増加させることにより、医師偏在が改善した国がある一方で、逆に悪化した国もある。そこで我々は、医師偏在に影響を与えると思われる4つの要素—医療施設、都道府県、診療科、年齢別人口—を検討し、日本における医師偏在の動向について、詳細な解析を行った。

図1Aは、1996年から2006年までの、日本全体における人口千人当たりの医師数(Physician-to-Population Ratio, PPR)の変動を示したものである。ここで、人口データとしては、総務省による国勢調査(1995年、2000年、2005年)のデータを用い、医師数のデータは、厚生労働省の「医師・歯科医師・薬剤師調査」(1996年から2006年まで2年ごと)を用いた。両方で調査年が一致しない分については、総務省の「人口推計」のデータを参照して補正を行った。

また、病院に勤務する医師と診療所に勤務する医師とを別々に集計した。図1Aの結果は、人口当たりの医師数は、1996年から2006年までほぼ一定の割合で増加していることを示している。

次に、同じ期間における医師偏在の動向を、各市町村に含まれる人口と医師数を用いて解析した。偏在の指標としては、ジニ係数を用いた。ジニ係数は、社会における所得の不平等さを測る指標として用いられるが、特定の人口当たりに占める医師の割合を用いることにより、医師偏在の研究にも応用されている。1995年から2006年にかけて、いわゆる「平成の大合併」によって自治体の数は3234から1840に大幅に減少した。そのため、ここでは、すべてのデータを2006年時における1840自治体に集計し直してから解析を行った。

X軸に、PPRが小さいものから順に自治体を並べたときの各市町村の人口の累積割合、Y軸に各市町村の医師数の累積割合をプロットすることにより、ローレンツ曲線が得られる(図1B)。ジニ係数は、対角線とローレンツ曲線に挟まれた面積(図1Bのb)と、対角線とX軸に挟まれた面積(図1Bのa + b)との比として計算される。ローレンツ曲線は、偏在が小さければ対角線に近づき、偏在が大きければX軸に近づく。従って、ジニ係数は0と1の間の値をとり、値が大きいくほど偏在が大きいことを示す。0が最も平等な状態(すべての市町村における医師の密度が同一)であり、1がもっとも不平等な状態(一つの市町村がすべての医師をもつ)である。

図1Cに示すように、1996年から2006年にかけてジニ係数はわずかに減少しており、全体として医師の分布は改善している。しかし、病院に勤務する医師数の方が診療所に勤務する医師数よりもはるかに多い(図1A)にもかかわらず、病院勤務医の分布の方が偏在が顕著であった。つまり、現在の病院の配置は、人口の分布とは必ずしも対応していない。1985年の医療法の改正に伴い、二次医療圏ごとに必要病床数を制限したため、新しい病院の設立が困難になった。このことが、病院勤務医数の偏在を招いた原因の一つと考えられる。

都道府県別で見ると、西日本の都道府県のPPRの方が東日本よりも大きいという明らかな傾向が見られた(図2A)。この理由はよく分からない。一方、ジニ係数は都道府県ごとに大きく異なっていたが、明らかな地域的傾向は見出されなかった。2006年における各都道府県のPPRとジニ係数との間には、相関関係は見られなかった(図2B)。

すべての都道府県で、1996年に比べ2006年のPPRは増加しているにもかかわらず、ジニ係数が減少した(医師偏在が改善した)都道府県は全体の約半数にとどまった。1996年と2006年のPPRの比と、1996年と2006年のジニ係数の差との間にも、有意な相関は見られない(図2C)。このことは、医師数を増加させることが、必ずしも医師偏在を改善させるわけではないことを示している。つまり、各都道府県における偏在の改善のためには、その地域に合った政策が必要である。

また、診療科ごとに同様の解析を行った結果、1996年から2006年の間に、17の主要な診療科のうち内科、外科、産婦人科、耳鼻咽喉科のPPRが減少していた。一方、同じ期間に医師偏在が悪化したのは産婦人科のみであった。

さらに、人口データを小児人口(14歳以下)、生産者人口(15-64歳)、および老年人口(65歳以上)に層別し、解析を行った。その結

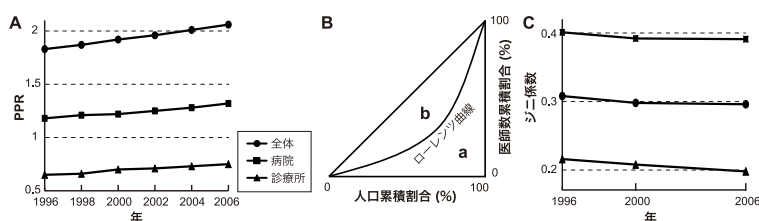


図1(A) 日本全国におけるPPRの変動。病院に勤務する医師と診療所に勤務する医師とを別々に解析した。丸、四角、三角はそれぞれ全体(病院勤務医+診療所勤務医)、病院勤務医、診療所勤務医を表す。(B) ジニ係数は、 $b / (a + b)$ で計算される。(C) 日本全国におけるジニ係数の変動。丸、四角、三角は(A)と同様。

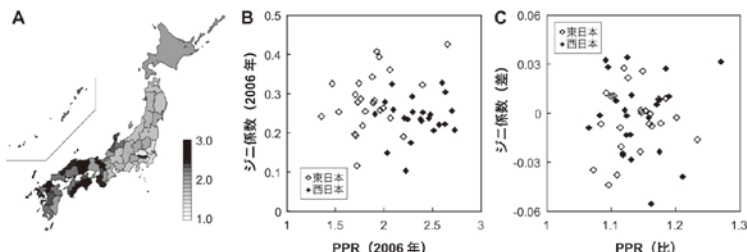


図2(A) 2006年の都道府県別PPRの値。(B) 2006年における、都道府県ごとのPPRとジニ係数との相関(スピアマンの順位相関係数 $r_s = -0.102$, $p = 0.494$)。(C) 都道府県ごとのPPRの比とジニ係数の差との相関(スピアマンの順位相関係数 $r_s = -0.040$, $p = 0.787$)。PPRの比は、各都道府県の2006年のPPRを1996年のPPRで割った値。ジニ係数の差は、2006年のジニ係数から1996年のジニ係数を引いた値。

果、1996年から2006年の間に、すべての階層で医師偏在は改善されたことが示された(小児人口に対する医師数は、小児科医と小児外科医の数をを用いた)。しかし、小児や老人は罹患率が高いにもかかわらず、小児人口と老人人口に対する医師偏在の方が、生産者人口に対する偏在よりも顕著であった。

以上の解析により、全国的に見れば、医師数の増加に伴って医師の分布は改善傾向にあるものの、単純に医師数を増加させることが医師偏在の解消につながるわけではないことが示唆された。改善の程度は、医療施設、都道府県、診療科、および年齢別人口により大きく異なっている。従って、医師が少なく偏在が顕著な都道府県、小児人口や老人人口の多い地域、および医師不足が顕著な診療科に優先的に医師を配分することが必要だと考えられる。

3. ゲノム情報利用による臨床試験の効率化と経済効果⁽²⁾

次に、医療経済を考える上で欠かすことのできない、医薬品の開発について考えてみよう。現在、医薬品の世界市場規模は80兆円とも言われ、世界的な高齢化と人口増加により、医薬品の需要はますます高まっている。

多くの医薬品は万人対応(One size fits all)の原則で開発される。そのため、薬効が認められる患者(responder, RE)、薬効が認められない患者(non-responder, NR)、薬効が見えにくい患者(extensive-metabolizer)、さらには効きすぎる患者(poor-metabolizer, PM)が存在する。特に、抗癌剤などではREが20%程度という場合もあり、投与してみなければ効き目があるかどうか分からない場合も多い。NRへの投与は、副作用で患者を苦しめ、薬剤費と副作用のケアで二重に国民医療費を浪費してしまう結果となる。

そのため、近年、患者個人の体質に合致した治療方針を選択する個別化医療の重要性が叫ばれている。SNP(一塩基多型)等の遺伝子情報の利用により、薬や投与量も各個人に最適なものを選択できるようになることが期待されている。例えば、NRには投与せず、PMに対しては投与量を減らすことも可能になり、患者の副作用を軽減し、無用な投与の回避により医療費も削減できるという大きなメリットがある。

ところが、20社中13社の製薬企業が、臨床試験へのファーマコゲノミクス(pharmacogenomics, pgx)の導入は困難だと回答してお

り、当の製薬企業は必ずしもpgxの導入に積極的ではない。「ガイドラインがない」「試験の方法論が不明」といった倫理的、技術的問題が大きな理由だと考えられるが、もっと現実的な問題も存在する。

従来は、投与してみなければ薬効があるかどうか不明だった患者が、もし遺伝子検査で事前にNRであることが判明すれば、投与は行なわれないことになる。従って、製薬企業にとっては、個別化医療の進展は、市場規模の縮小につながる部分があると考えられる。とはいえ、患者や財政にとって多くのメリットが見込まれる個別化医療の導入は必須である。そこで以下では、臨床試験へのpgxの導入は、製薬企業の利益を損なうのかという点について考察してみたい。1983年から1986年にかけて米国で実際に行われた、抗血栓薬ワルファリンと対照薬であるアスピリンとの薬効比較試験 (Warfarin-Aspirin Re-Infarction Study, WARIS) の場合で検討してみよう。

臨床試験においては、まず必要症例数を決定する必要がある。主要評価項目が反応率の差である場合は、両群の反応率の差が大きく見込まれるほど必要症例数は少なくて済む。例えば、被験薬群の反応率が70%、対照薬群の反応率が60%と想定された場合には、有意水準5%、検出力80%で有意差を検出するためには、各群の必要症例数は356症例と計算される。ところが、仮に被験薬群の反応率が80%であるとする、これが82症例に抑えられることになる。

WARISの場合、被験薬(ワルファリン)群、対照薬(アスピリン)群それぞれ607症例が用いられた。この症例数から、検出力80%、有意水準5%で χ^2 検定により反応率の差を検出できるとし、アスピリンの反応率を50%と仮定すると、ワルファリンの反応率は58%と推定される。

さて、ゲノム情報を用いた層別によりNRの抽出を行うことで、被験薬群の反応率を上昇させることが可能になる。もし、被験薬群の反応率を58%から5%上昇させて63%としたとすると、必要症例数は各群で228症例に減少する。従って両群では、 $(607-228) \times 2 = 758$ 症例の削減につながる。1症例あたりの費用を2.5万ドルと試算すると、1895万ドルの削減となる。

また、症例数の削減により臨床試験の早期終了が見込まれるため、新薬の発売を前倒しすることが可能になり、特許期間内の発売可能日数を増加させることができる。WARISの場合、症例登録期間は合計で1178日間であった。この期間に1214例の試験を行ったから、1症例あたりの必要日数は1.03日と計算される。すると、758

例の削減により、市場投入の前倒し効果が781日となるため、限られた特許期間内で2年以上も新薬の寿命が延びることになる。ワルファリンの売上は年間7億ドルであるから、この効果は非常に大きいと考えられる。

もちろん、従来NRに販売していた分の売上は失われるので、実際に売上が14億ドル増加することはない。また、pgx臨床試験では試験前に遺伝子検査を行う必要があるため、その分試験コストは上昇する。ただし、将来的に遺伝子検査キットの低価格化などの条件整備が進めば、このコストは低減されることが期待される。

また、pgxの導入は、臨床試験中に発生する有害事象の回避にもつながる。原因遺伝子から有害事象の発症が予想される場合、対象患者を臨床試験から除外することにより、有害事象のリスク低減が可能になる。有害事象が原因で死亡に至った場合は平均110万ドル、回復不能な障害に対しては平均430万ドルの賠償が必要であることを考えれば、決して遺伝子検査費用は高価ではない。仮に遺伝子検査を第2相で行うのであれば、第3相以降の有害事象や市販後の副作用の回避にもつながり、試験コストの増大は臨床試験の後半にも十分に回収可能である。

このように、遺伝子検査による事前のスクリーニングは、副作用及び臨床試験中の有害事象発症リスクの軽減につながる。入院、死亡に対する賠償コストや、それに伴う製薬企業の信用の失墜を考慮すれば、有害事象や副作用の回避は、製薬企業にとっては非常に大きな利益となるだろう。臨床試験にゲノム情報を利用することで、医療費減少にもつながり、患者、企業、財政の三者にとって非常に大きな利益が期待されるのである。

¹ WARISでは、実際は脳心血管イベントの発生率のHazard比を評価項目としているが、ここでは簡単のため、薬剤反応率を評価項目とした同サイズの臨床試験を想定する。

<参考文献>

- (1) Tanaka, H. (2010) Omics-based medicine and systems pathology: A new perspective for personalized and predictive medicine. *Methods Inf Med.* (in press).
- (2) Ohashi, W. and Tanaka, H. (2009) Benefits of pharmacogenomics in drug development - earlier launch of drugs and less adverse events. *J Med. Syst.* DOI 10.1007/s10916-009-9284-7.

統計科学における常識

濱崎 俊光 (大阪大学大学院医学系研究科・医学統計学)

1. 医薬品の研究・開発・製造・販売の過程は、安全で有効な医薬品を、それを必要とする患者に迅速に提供することを最終目的として、段階的に実施される非臨床試験と臨床試験・調査の連鎖からなる。非臨床試験では、医薬品の生理学的・毒性学的作用やヒト(健康被験者・患者)に対する投与の量と期間の選択のための情報を得ることを目標として、動物がその評価の対象となる。その後、健康成人を対象とする医薬品の薬物動態と安全性の評価(第I相)、患者を対象とする医薬品の用量反応性と推奨用量範囲の設定(第II相)、および治癒薬の有効性の相対比較と安全性の評価(第III相)を通して、疾患に対して医薬品がどの程度有効か、副作用はどの程度まで発現するかなどが、「疾患 対 医薬品」の観点で検討される(集団評価)。さらに、市販後評価(第IV相)では、第I相から第III相で得られた集団情報の確認的側面に加えて、個々の患者にあっ

た、より適応的で実証的な現場での医薬品の用い方を知ることが一つの目標である(個の評価)。そして、この一連の過程において評価対象が「動物」→「健康成人」→「計画書に適合する患者」→「実際の患者」へと変化し、また評価の観点が集団から個へと変化するなかで、得られた情報を適切に評価し、それらの情報を次段階の様相に効率的にかつ効果的に接合し変換することが、医薬品の一連の過程の生産性と予測可能性を向上させ、安全で有効な医薬品を、それを必要とする患者に迅速に提供できることにつながる。

2. このよう背景のなかで、「バイオインフォマティクス」は、医薬品の研究・開発・製造・販売の過程において、医薬品に関する情報の評価・変換・接合を効率的に、かつ効果的に行うための、コンピュータ指向型技術を駆使する学問領域を指し(例えば, Oliva et al.

(2008)を参照),医薬品のリスク・ベネフィット評価の質,信頼性や妥当性を向上させ,より有効で安全な医薬品を提供できることに大きく貢献すると期待されている,とくに,情報の評価・変換・接合では,モデル化とシミュレーションによる接近法が主体となるが,そこでは,“Keep it Simple”の精神のもと,モデルあるいはシミュレーション履行の設定や仮定が複雑でなく理解できる形式で提示されること,得られた結果が妥当で合理的であり経験にも検証されるといった観点を忘れてならない,そして,バイオインフォマティクスを支える基盤の一つ学問領域として,「統計学」あるいは「統計科学」がある。

3. しかし,残念なことに,実質科学分野において,Mark Twainによる次の表現に代表されるように,統計学はどうも胡散臭い学問と捉えられている:『世の中には,三つのうそがある: うそ,真っ赤なうそ,統計でつくうそ』。とりわけ,生命科学分野において,統計学(あるいは統計家)は,厄介者でへそ曲がりで嫌われ者である。例えば,19世紀の著明な生理学者Claude Bernardは,当時の医学の科学的発展と矛盾するように統計学を嫌っていた,これは彼の著書“Introduction to the Study of Experimental Medicine”(Bernard, 1865)の,次の1節に垣間みることができる:『…ある偉大な外科医が,ある一つの術式で結石の治療を行う,彼は,後に統計的方法を利用して,この手術の死亡率の法則は2/5であると結論づける,さて,この率は,文字通りに科学的に何らの意味ももたず,次の手術を実施するときに何らの確実性も与えない,…統計学によって,その事象の発生の確率が大きい,あるいは小さいといった憶測を得るが,それから何らかの確実性,何らかの絶対的決定を得ることは決してない…』。現代社会において,このBernardの統計学に対する批判は,直ちに理解され難いように思われる,むしろ,近代医学の父と呼ばれるWilliam Oslerの『医師が数えることを学習するとき,医学が科学になる』が,現在の医学における主流,すなわち「根拠に基づく医療(Evidence-Based Medicine)」を,まさに表現している。

4. 医学研究における統計科学の重要性が増す一方で,残念なことに統計学に対する誤解や統計的方法の誤用は少なくない,先の「統計でつくうそ」に代表される,この種の話は決して目新しいといった印象を与えるが,実質科学において何らかの判断の根拠の主体を「統計科学」あるいは「統計的方法」に求める限り,その誤用や失敗の話題は決して避けることのできない,根本的で奥深い問題である,ここでは,紙数を考慮し,医学分野でお馴染みの相関と値の二つの話題をとりあげ,改めて注意を喚起したい。

見せかけの相関(spurious correlation)

何らかの二つの変数の間の関連の強さを調べるとすれば,最初のとりかかりとして,散布図を描き,相関係数を算出するといった相関解析の実施は,最も簡便で有用である。相関の概念は最初にFrancis Galtonにより提示され,その後Karl Pearsonによって,より科学的な見地から定式化され,その性質が体系的に検討された。相関解析は,その最初の提案から100年以上を経た現在でも,最も頻繁に適用される統計的手法の一つであり,その適用範囲は自然科学から社会科学まで広範多岐にわたっている。実際に,相関係数の算出の機能を備えてない統計ソフトウェアは稀である,しかし,相関の適用と経験が蓄積されるに伴って,それにまつわる実際場面との食い違いも数多く指摘されている,そのなかでも,「見せかけの相関」の問題は,操作的にも解釈的にも,とくに重要である。

見せかけの相関は,「共通の構成要素からなる指標の間の相関」と定義される,そこに潜む問題は,二つの変数が何の関連ももたな

いとしても,共通の変数で規準化したうえで解析し直せば,ゼロでない相関係数の値が得られることにある,実際のデータ解析の現場において,見せかけの相関は,観測された変数に対して,何らかの集団サイズを表す変数で規準化するという加工を施したうえで,後続の統計処理を進めるときに生じる,例えば,複数の地域の死亡数と出生数の関係を調べるときに,死亡数と出生数をそれらの地域の人口で規準化し,死亡率と出生率の関連を評価すれば,死亡数と出生数の間に関連がないとしても,そこには基準化に用いた変数「人口」を通して,ゼロでない相関係数の値が得られる。

このように,共通の変数で規準化した変数「比」に対して相関を迂闊に求めてはならない,また,同一個体から測定された相関をもつ二つの変数の比も解析の対象とすることを避けることが望ましい,比を解析の対象とし相関解析(あるいは回帰解析)を実施することに対して,これまでに幾度となく繰り返して警告が発せられている,例えば,Neyman (1952)は,「コウノトリが赤ん坊を運んでくる」という説を経験的に証明することを企てている架空の友人を登場させて,女性1万人に対するコウノトリの飛来数と新生児の出生数の間の相関を算出し,統計的に有意な相関をもって,「コウノトリが実際に赤ん坊を運んでくるとした証拠はないが,…それらが出生率に影響を及ぼすとの感動的な根拠がある!」と結論づけさせている,さらに,Tanner (1949)は,心拍出数を体重で規準化した「比」を例にあげて,「統計的な加工物」をもって因果関係が示された痩せ型の人の疾患について論じ,関心のある変数を体格に関連する変数で規準化を試みることの「危うさ」を注意喚起している。

しかし,医学の領域では,残念ながら,これらの警告を無視するか,あるいは知らずに,比による結果の提示や解釈を行っていることが多い,過去をふり返れば,サリドマイド問題において,奇形児出生とサリドマイドの関係の評価で「比」が用いられたことはあまりに有名であり,また教訓的でもある(増山 (1971)を参照)。

Kromal (1993)は,「比」を選好する研究者の主張に対して反論するための,次のような材料を提供している。

- ・ 先行の研究者がこの比を使用している,これを使用しなければ,結果を比較することができない: この主張は,十代の若者が際立って不健康な行動を正当化するときのいい訳のようにきこえるが,この状況で,論駁することは難しい,例えば,投稿論文の査読者は,比を用いた先行論文の存在を既に知っているかもしれないし,場合によっては,これがデータを評価するための,唯一の適切な方法であるとの主張を譲らないかもしれない,このとき,なぜ比を使用しない結果の表示が選好されるかを要領よく説明せねばならないという負荷がかかる。
- ・ 比はより良好なモデルを供する: この主張は,場合によって間違いでない,しかし,必ずその妥当性を示すことが要求される,これは,最初に比を使用せずに通常の線形モデルをあてはめ,続いて比を用いてあてはめ,それらの結果を注意深く比較することで達成される,事実,稀にしか比に基づくモデルが優れていることを証明できない。
- ・ 比に基づくモデルはより単純である: 変数の数を一つ減らす結果として単純化を達成できるが,比を解析の対象とすることが原因で,誤解を招くおそれのある推測の可能性を考慮すれば,このとるに足らない単純化は顕在的あるいは潜在的に想定される損失に比べれば,殆ど価値がない。
- ・ 比そのものがごく自然な関心のある量である: 関心のある量が単に集団のなかでの(構成)比の場合,これは間違っていない,ただし,集団の大きさと規準化することは,分子にある変数からその効果をとり除くことになる,規準化することが,影響をとり除くための最適な方法であるかどうかは明らかでない。

p値の解釈と根拠の強さ

医学研究の結果は、大抵の場合、仮説検定の一つの要約指標である、値に基づき評価されている。統計学のなかで値が脚光を浴びる理由としては、論旨の応否を2値論証(有意か否か)で簡便にすませることができる、値が十分に小さければ、その結果を記載した論文が有力な雑誌に採択される傾向にあるといったものがあげられる。

1928年にJerzy NeymanとEgon Pearsonの2人の統計家により現在の仮説検定の枠組みが提案された。そこでは、帰無仮説と対立仮説を取捨選択するための概念、それらの一方の仮説が真であったときに他方の仮説を棄却することに関連する第I種の過誤率と第II種の過誤率が論じられた。その後、この仮説検定の方法はAbraham Waldの決定理論やRonald Aylmer Fisherの有意性検定とあいまって、科学的に新しい知見を検証するための方法論として種々の分野で受け入れられるようになった。

p値は、例えば「二つの治療の効果に差がない」とする帰無仮説のもとで、実際に観測されたデータが帰無仮説からどの程度まで隔たっているかを表す測度であり、観測された結果と同じか、より極端な結果の得られる確率と定義されている(例えば、Freeman(1993)を参照)。Fisherの有意性検定の枠組みのなかで値の大きさが意味をもち解釈されるのに対して、仮説検定では値はある事前に定めた有意水準よりもそれが大きい小さいかの比較に用いられ、値そのものの大きさは解釈されない。しかし、この有意性検定と仮説検定の二つの検定方式が形式的に区別しづらいため、不幸にも値の誤った解釈が蔓延している。値を解釈する場合、次の事柄に留意することが肝要である。

- ・ 帰無仮説の理解を正しく理解する: 値の定義あるいは値の算出手順をみれば、値が仮説検定の帰無仮説と深くかかわっていることは明らかである。例えば、独立な2群の平均の比較に多用されるt検定では、治療法AとBの効果の比較の場合、母平均とについて帰無仮説はであり、これは直感的に理解し易い。ところが、同様の問題に用いられるWilcoxonの順位検定では、二つの累積分布関数が等しいことを帰無仮説とする。この検定が観測値の分布の中心的位置の差を高性能で検出できるという性質をもつために、一般にこの検定の結果が有意であれば、「母中央値に差がある」と解釈される。しかし、帰無仮説が棄却されるのは、中央値に差がある場合だけでない。また、相関係数の仮説検定では、「母相関係数がゼロに等しい」とする帰無仮説が設定されるが、仮説が棄却され値がいかにも小さい値をとったとしても、そのことはあくまで相関がゼロでないことを支持しているだけであり、相関の程度がどの程度まで強いかを具体的に表していない。
- ・ p値は帰無仮説の妥当性を支持しない: 設定した有意水準よりも大きい、あるいは等しい値が得られたとき、仮説検定では、帰無仮説を棄却することができないとの結論に至る。この場合に、その結論は、帰無仮説が正しいことを意味しないことに注意したい。しかし、実

際には、帰無仮説が棄却されないときは帰無仮説が採択されると見做されることが多い。ところで、値は帰無仮説が正しいという仮定のもとで算出される量であり、未決の状況ではその仮定の真偽は疑わしく、値そのものが実質的な意味をもたなくなる。

- ・ p値は標本サイズの影響を大きく受ける: 値は、データ集合により与えられる。仮説に対する根拠の重みの測度と見做されることがある。しかし、標本サイズが大きければ、得られた差の大きさにかわらず、値は小さくなり、殆どの場合に帰無仮説が棄却されることになる。このような場合には、値そのものには殆ど意味がない。また、値は、標本サイズの大小の影響を受けやすく、効果そのものの大きさを反映していない。そして、異なる試験の値を比較することは殆ど意味をなさない。

5. 現在、多種多様の疾患に対して、数多くの医薬品が次々に評価の俎上にあげられ、「探索」と「検証」の繰り返しの評価のなかで、集積された膨大な量の情報に基づいて、医薬品の利用可能性が吟味されている。そこでは、いかに効率的に情報を集積し、得られた情報を現実の場で活かす形で知識に転換・変換し、科学的に妥当な判断と決定をくだすかが重要な鍵となる。このようななかで、バイオインフォマティクスの果たす役割と貢献は大きい。また、「科学的に」処することは、いいかえれば、「事実を反映した」データに基づいて判断を下すことであり、このような場面では否応なく統計的方法に立脚せねばならない素養が拡大してくる。そして、本小文では、統計科学あるいは統計的方法に対する理解をより一層深めていただくことを目標に掲げ、「統計科学における常識」として、身近でお馴染みであるが、誤解の多い、相関係数と値について簡単に触れた。このような内容が、読者の方々に、少しでもお役にたてば幸いである。最後に、このような貴重な機会を与えてくださった、長浜バイオ大学の白井 剛先生に心より感謝いたします。

参考文献

- Bernard, C. (1865). An Introduction to the Study of Experimental Medicine (Transl. by C. G. Henry, Macmillan & Co., Ltd., 1927).
- Freeman, P.R. (1993). The role of p-values in analyzing trial results. *Statistics in Medicine* 12, 1443-1452.
- Kronmal, R.A. (1993). Spurious correlation and the fallacy of the ratio standard revisited. *Journal of the Royal Statistical Society, Series A* 156, 379-392.
- Neyman, J. (1952). *Lectures and Conferences on Mathematical Statistics and Probability*. 2nd edition, US Department of Agriculture.
- 増山元三郎(1971). サリドマイド: 科学者の証言. 東京大学出版会.
- Oliva, A., Levin, R., Behrman, R., Woodcock, J. (2008). Bioinformatics modernization and the critical path to improved benefit-risk assessment of drugs. *Drug Information Journal* 42, 273-279.
- Tanner, J.M. (1949). Fallacy of per-weight and per-surface area standards, and their relation to spurious correlation. *Journal of Applied Physiology* 2, 1-15.

■ バイオインフォマティクスから医療・健康分野へ

永田 宏 (長浜バイオ大学コンピュータバイオサイエンス学科)

1. 医療はサイエンスではない

医学、とりわけ基礎医学と呼ばれる分野は典型的なサイエンスです。バイオサイエンスときわめて近い関係、というよりも基礎医学とはひとりのバイオサイエンスと言い切っていいでしょう。がん遺伝子をはじめ、様々な病気の遺伝子が解明されてきましたし、近年は脳科学の分野での発展が目玉を集めています。

一方、医療はサイエンスではありません。医療はあくまでも社会制度のひとつです。もちろん医療で用いられる様々なハイテク機器や医薬品は、言うまでもなくサイエンスの結晶です。なかにはアスピリンのように、昔から使われていながらいまだに作用機序がはっきりしないクスリもありますが、新薬の大半は厳密な科学の研究の上に成り立っています。ですから純粋に病気を診断したり治療したりす

る部分はサイエンスの延長線上にあると言っていいでしょう。

しかしそれでも医療は社会システムです。まず医療の現場である病院が、医療法その他の法律と規則で厳しく縛られています。医療を行う医師・歯科医師・薬剤師をはじめ、看護師、助産師、診療放射線技師、臨床工学士、理学療法士など医療に携わるすべての職種が国家資格になっており、やはりそれぞれに法律と規則で職務が制限されています。たとえば医師は医師法に従って仕事をしなければなりません。

もっとも重要なお金の問題に関しても、法律で完全に縛られています。日本は国民皆保険制度を採っています。つまり国民は全員、何らかの公的医療保険に加入することを義務付けられています。もちろん保険料が取られますし、サラリーマンや公務員など給与・所得者の場合は、毎月の給料から自動的に天引きされてしまいます。しかしこれによって、いざ病院にかかった場合、医療費の7割が公的保険でカバーされます。残り3割が患者個人負担です。

また日本の医療は完全な統制経済になっています。つまりあらゆる医療行為や医薬品などに値段が付いていて、その値段は政府が決めるというものです。病院はその値段でしか医療を行ってはいけません。もちろん高くてもいいませんが、安くてもいいけません。「今ならCT検査が半額です!」みたいな医療のバーゲンはありません。

2. 医療費の仕組み

この医療費の仕組みをもう少し説明しましょう。日本の医療は出来高制とよく言われます。これは医者が患者に行った医療行為をすべて書き出して、その単価を合計していくという方式です。たとえば病院で胸のレントゲン検査を受けたとしましょう。レントゲン検査は次の3つの医療行為に分解されており、それぞれ値段が付いています。

- ・撮影料 650円
- ・写真診断料 430円
- ・フィルム代 319円/枚

通常フィルムは1枚しか使いませんから、合計で1399円です。なおこの値段は2008年度の価格です。値段は2年に1回、偶数の年に改定されますから、この文章が掲載された時点で新しい値段が変わっているはず。なお病院に行くとき必ず初診料か再診料が取られます。またレントゲン写真だけで済むことは滅多にないので、実際の医療費はもっと高額になるはず。そしてその金額の3割を窓口で支払うというわけです。

医療行為や医薬品が保険対象になることを、一般に「保険収載」と言います。医薬品の場合はとくに「薬価収載」という場合もあります。いずれにしても収載されてはじめて、それらの医療行為や医薬品は保険の対象となります。つまり保険で7割カバーしてもらえるということです。

逆に保険収載されていない医療行為や医薬品は保険の対象とはなりません。たとえばがんの治療で、まだ日本では保険収載されていない医薬品を海外から個人輸入して、病院で医者に打ってもらう人がいます。この場合、医療費は全額が個人負担になります。病院では単にクスリを打つだけでなく、様々な検査も行うでしょうし、もしかしたら入院が必要になるかもしれません。通常ではそれらの検査や入院は保険の対象となります。しかしひとつでも保険収載されていないものが混じっている場合、日本の規則では全額が個人負担になってしまいます。これを「混合診療の禁止」と言います。

ただし国が認めた治験（臨床試験）などでは混合診療が認められています。また国が「先進医療」として指定した医療行為についても、やはり混合診療が認められています。

3. サイエンスを医療に組み込む

さて、このように複雑な規則でがんじがらめになった医療の世界に、サイエンスの成果をどうやって浸透させたいのでしょうか。実験室でうまくいったからといって、それがそのまま医療に使えるものではありませんし、そもそも法律で禁じられています。日本で使っている医薬品や医療機器などは、すべて国に薬事申請して、許可してもらわないといけません。そのために行うのが、今出てきた治験です。治験も人体実験ですから、実施するにはやはり国の許可がいます。

医薬品の場合、治験に2～3年、薬事審査にも1年～2年程度の期間を要しますから、新薬が生まれるまでには大変なお金と歳月がかかります。医療機器の場合は治験も審査ももっと短いのが一般的です。

私は大学の教員になる前、民間企業の研究所に勤めていました。よくベンチャー企業のひとなどが訪ねてきて、自慢の技術や発明品をどうやったら医療の市場に寄せられるかという質問を受けました。そこで今言ったような話をする、皆がっかりして帰っていききました。そんなに敷居が高いとは思っていなかったのでしょうか。なかには「これだから厚生労働省はけしからん」といって怒り出すひともいました。でも国民の安全を確保する上で、やはり治験は欠かせません。逆に言うと、大学発ベンチャーなどが単独で医療市場に参入するのはかなり難しいと言わざるを得ません。自分の研究成果を医療に役立てたいと思っているひとは、大手製薬メーカーや医療機器メーカーと組むのが一番でしょう。

薬事審査をパスすると、医薬品は「承認薬」に、医療機器は「承認機器」に格上げになります。国の承認が得られたので、安心して医療現場で使ってもらえます。ただしこの段階では保険対象ではないので注意が必要です。保険対象にしてもらうためには、保険収載の申請が必要なのです。その審査にも通常は半年から1年程度かかります。これにパスしてはじめて「収載医薬品」や「収載医療機器」となって、国の定める定価が付くわけです。

ただし最近では保険収載されていない医薬品（未収載薬）が目立ってきています。たとえばファイザー製薬のバイアグラやバイエル薬品のレビトラなどは、承認薬ですが未収載薬です。AGA治療薬のプロペシアも未収載です。未収載ということは、これらの医薬品を使った治療は自由診療になるということです。つまり患者が全額を負担するわけです。

収載医薬品の定価（薬価）は逡巡される運命にあります。薬価は2年ごとに見直されますが、そのたびに国によって引き下げられます。そしていずれは特許切れとなり、ジェネリック医薬品に取って代わられるのです。

しかし未収載にしておけば、少なくとも特許切れになるまでは、製薬メーカーは自分たちの価格で売ることができます。そのほうが儲かると踏んでいるのかもしれませんが、EDやAGAを治したいと思っているひとは大勢いますから、保険収載にしろなくてもおそらく大変な儲けがあがっていることでしょう。

なお未収載薬であっても、これらの薬の使用には医師の処方が必要です。ネットなどでの売買は違法ですから注意してください。あくまでも医者さんのところに行って、所定の診察を受けてから処方してもらうことになります。

4. 遺伝子検査の現状

ではバイオインフォマティクスの成果を医療に生かすことは可能でしょうか。バイオインフォマティクスと言えばゲノム解析ですから、要はゲノム検査が医療の一部として取り込まれるかどうかです。次世代の超高速シーケンサーを使えば、患者の全ゲノムをほんの10分

かそこらで読み取ることが可能になるでしょう。そしてゲノム情報の中には疾患に関する遺伝子も含まれていますから、そこから様々なことが分かってくるに違いありません。

しかしそうでないかもしれません。なぜなら医療の検査では伝統的にタンパク質が重んじられてきたからです。病気の多くは特定の臓器の炎症や破壊によって引き起こされます。肝炎、肺炎、腎炎、急性心筋梗塞などです。それぞれの臓器の細胞が破壊されると、特有のタンパク質が血中に沁み出してきます。肝臓ではγGTP、脾臓ではアミラーゼ、心筋ではトロポニンといったタンパク質です。これらのタンパク質の血中濃度が正常値より高くなっていけば、現に臓器を破壊するような病気が起こっていることの証拠となります。

糖尿病では血中の糖化ヘモグロビン(HbA1C)濃度が病気の進行度と予後を見極めるうえで重要視されています。HbA1Cは最近1ヶ月間の血糖値の平均を反映していると言われています。またがんにおいては、がん細胞が特異的に作り出すタンパク質が腫瘍マーカーとして診断に利用されています。血中腫瘍マーカーの濃度が高ければ、体内のどこかにがんがあるというわけです。

残念ながらゲノムを解析してもこうした知見は得られません。γGTPやアミラーゼの遺伝子は誰もが持っています。糖尿病の場合、なりやすい遺伝子があると言われていますが、その遺伝子があつたからといって直ちに糖尿病と診断するわけにはいきません。

それでも遺伝子検査は徐々に普及しています。遺伝病の診断には遺伝子検査が欠かせません。ハンチントン舞蹈病や筋ジストロフィーなど、遺伝性の難病の多くは基本的に遺伝子検査によって確定診断が下されています。ただしこれらの病気はかなり珍しいものです。

もっと一般的な遺伝子検査としては、細菌検査やウイルス検査があります。昔は細菌検査といえば培養する以外にありませんでしたが、かなり時間がかかります。それに結核菌などの弱い菌では、必ずしもうまく培養できないことがあります。今ではサンプルをPCRにかけて簡単に細菌やウイルスを検出・同定できるようになりました。

薬物代謝酵素であるチトクロームP450の遺伝子検査もよく行われています。遺伝子多型を調べることで、クスリの効果や副作用をある程度予測できるからです。血栓治療・予防薬のワーファリンは世界中で心筋梗塞患者や脳梗塞患者に使われていますが、その効き目が人によって大きく違います。これにチトクロームP450の多型が関わっているというのは結構有名な話です。現在ではワーファリン処方のための遺伝子検査も保険収載されています。

5. ファーマコゲノミクスとニュートリゲノミクス

このワーファリンとチトクロームP450の関係はテーラーメイド医療の原型と言っていいでしょう。しかしクスリの作用や代謝は1種類の遺伝子に支配されているわけではなく、一般的にはその人の生まれ

ながらの体質によって決まってくると考えたほうが自然です。ところが「生まれながらの体質」とは煎じ詰めればゲノムのことですから、医薬品の作用や代謝はゲノムによって支配されるという話になります。つまり1個の遺伝子ではなく、ゲノム全体が関わっているというわけです。そこでゲノムとクスリとの関係を解明し、ゲノムの特徴に応じてクスリの種類・量・投与方法を決めていこうという考え方が出てきました。これがファーマコゲノミクス(Pharmacogenomics)です。

もちろんファーマコゲノミクスが実用化され、ゲノム検査とともに保険収載されるのは、まだまだ遠い未来と言わざるを得ません。医薬品の効果や代謝とゲノムを結びつける関係(あるいは関数)の解明までには相当の時間を要するはずですし、国民の共有財産である公的医療保険の適用という話になれば、あらゆる批判に耐えるだけの実証データを集める必要があるからです。そこにバイオインフォマティクスが活躍できるフィールドが広がっているといえるでしょう。

医療ではなく健康分野という話であれば、敷居が一気に下がってきます。日本人は昔から「医食同源」の思想が大好きです。もともとは漢方の思想ですが、日本独自にアレンジされ、近年は特定保健用食品(トクホ)などとして大きく開花しています。トクホは医薬品とは違って消費者が嗜好品の一種として購入するものです。トクホの承認はやはり厚生労働省が行っていますが、医薬品と比べると格段に通りやすくなっています。

トクホに代表される各種健康食品は、医薬品とは違って人体に特定の悪影響を与えないことが前提となっています。なにしろ食品であつてクスリではないのですから。ところが人体が食品から利用できる栄養素は、医薬品と同じくらい(あるいはそれ以上に)体質によって左右されるといいます。消化管を通して摂取できる糖類、タンパク質、脂肪、ミネラル、ビタミン等の種類と量が、体質によって違っているらしいのです。そのため同じものを同じ量だけ食べても、太る人もいれば痩せる人もいます。トクホなどの健康食品も同じで、それによって健康にいい効果が出る人がいる反面、ほとんど効果のない人も出てきます。

ですから逆に、各自の体質にあった食事やサプリメントを摂れば、栄養素の過不足によって生じる様々な生活習慣病を予防できるはずです。ここでまた「体質＝ゲノム」と読みかえをすると、ニュートリゲノミクス(Nutrigenomics)という話になります。報道等によりみると、アメリカでは早くもゲノム情報に基づいた食事・栄養指導がビジネスとして立ち上がっているようです。

ニュートリゲノミクスは医療とは言えないので、日本でも実現の可能性は高そうです。ただしゲノム情報を見てしっかりと栄養指導できそうな人材は、まだほとんどいない状況です。ですから逆に、バイオインフォマティクス系の学科と医学部や栄養学科などが協力してこの種の人材育成を行っていくことが、日本でも今後は必要になってくるのではないかと思います。

研究会の活動報告

■ システムバイオロジー研究会

主査 倉田 博之(九州工業大学大学院情報工学研究院)

2009年度、システムバイオロジー研究会は第23回、24回、25回目

の3回の定例研究会を開催した。第23回研究会は、6月27日、川路