あいみっく

31(2) 2010

CONTENTS

Editorial
チーム医療の中で・・・ ---------- 折 井 孝 男 1

年間シリーズ 医療再生
臨床応用が加速する歯科の再生医療 ------- 上 田 実 2

連載 論文発表の倫理⑧
インパクトファクターから読む学術雑誌出版----山 崎 茂 明 8

医学統計学シリーズ 第13回
Rを用いたシミュレーションによるサンプルサイズの算出−2
------- 森 實 敏 夫 12

IMICだより ---------- 16

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

表紙写真

この花は、江戸城跡の石室の上に咲いています。城の主人がいなくなり、
今は訪れる人に白い姿を見せています。

あいみっく Vol.31-2

発行日　2010年5月31日

発行人　相川　直樹

編集人　「あいみっく」編集委員会　編集長　加藤　均、糸川 麻由、田子智香子、林　拓也、柳野 明子、

発行所　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

チーム医療の中で・・・

NTT東日本関東病院　折井 孝男

厚生労働省医政局の「チーム医療を推進するため、日本の実情に即した医師と看護師等との協働・連携の在り方等について検討を行う」ことを目的に発足した検討会より「チーム医療の推進に関する検討会」報告書が出されました。その報告書によれば、基本的な考え方として、チーム医療とは、「医療に従事する多種多様な医療スタッフが、各々の高い専門性を前提に、目的と情報を共有し、業務を分担しつつも互いに連携・補完し合い、患者の状況に的確に対応した医療を提供すること」と一般的に理解されています。

チームということで昔のことを思い出しました。

その昔（約30年近く前）の話です。サッカー指導者として海外でのコーチングスクールを受講したときのことです。私が指導を受けたコーチのD.Cramer氏（当時：西独逸）からは、「サッカーはチームプレーであり、チームで戦う競技で一番大切なのは“チームの心”を育てることだ」ということを教えられました。チームに心が生まれたとき、そのチームはすばらしい力を発揮します。しかし、チームとして活動するには多くの制約があることは事実です。場所がない、時間がない、メンバーが足りない、ないないだらけです。しかし、厳しく教えられたのは、いちばんないのが「やる気」であり、次が「工夫」であるということでした。「日本人は人数がそろわなければだめというが、これは誤った固定観念である。人数が少なければミニ版のゲームを行えばよく、コートも小さくすればよい。」等々・・・。

また「サッカーは一人の王様と十人のドアボーイでやるスポーツだ」ともいわれたことがあります。ボールを持っている男はチームの中で王様であり、それ以外の男はすべてドアボーイという訳であるということです。ガウンをまとい、王冠をいただく王様は、自分の進むべき方向にある重いドアを、自分の力で開けることは難しいのです。周囲の選手が協力してドアを開いてやってこそ、王様は歩をすすめることができるということです。相手の守備陣が強固なのは、すべてのドアが重く、鍵がかけられているということです。一人ひとりの選手が、自分はどのドアを担当すべきかを読み、発見することが勝利への道であるといわれました。サッカーというスポーツは「一人は全員のために、全員は一人のために・・・」というチームプレーの鉄則を示唆してくれたことを思い出しました。その他に「フォア・ザ・チーム（for the team）」等々も・・・・。

話を現在に戻します。この「チーム医療の推進に関する検討会」報告書の中では薬剤師の役割の拡大として多くのことが求められています。医療技術の進展とともに薬物療法が高度化し、チーム医療において、薬剤の専門家である薬剤師が主体的に薬物療法に参加することが求められています。具体的な業務例としては、薬剤選択、投与量、投与方法、投与期間等について、医師に対し、積極的に処方を提案すること、薬物の血中濃度や副作用のモニタリング等に基づき、副作用の発現状況や有効性の確認を行うとともに、医師に対し、必要に応じて薬剤の変更等を提案すること等、薬剤師が積極的に活動できる新しい業務の展開です。

このような多くの期待に反することなく、新しい病院薬剤師業務の展開に向けて日本病院薬剤師会では、「薬物療法の質の向上と安全確保に資する病院薬剤師の新しい業務の展開」報告書の提示、フィジカルアセスメントへの取り組み等の活動を実施しています。世の中、患者、他職種の医療スタッフから信頼される病院薬剤師となるよう、コミュニケーション（Communication）、コーディネーション（Coordination）、さらに、ネットワークを利用した情報の共有等のコラボレーション（Collaboration）等をしっかりと図っていきたいと考えます。

臨床応用が加速する歯科の再生医療

上田　実
Minoru Ueda
名古屋大学大学院医学研究科

はじめに

再生医療は臓器移植に代わる21世紀の医療として期待されている。万能細胞である胚性幹細胞（Embryonic Stem Cell : ES)[1] や人工多能性幹細胞（induced Pluripotent Stem Cell : iPS 細胞[2]の発見により注目を浴び、難治性疾患の解明、創薬を含めた治療法の開発から組織・臓器再生に至るまで研究が進められている。しかし、ES細胞やiPS細胞の臨床応用は倫理・安全性の観点から、いましばらく時を待たねばならない。

現時点での臨床応用の主役は組織幹細胞であり、なかでも骨髄や臍帯血などが細胞供給源として利用されている。著者らも骨髄由来間葉系幹細胞（Bone Marrow derived Mesenchymal Stem Cells : BMMSCs）を用いて良好な臨床結果を得ている[3-5]。

一般に組織幹細胞の数は高齢になるにしたがって減少する。これが組織幹細胞の弱点である。BMMSCsは65歳以上になると小児の100分の1から400分の1の数まで減ってしまう。したがって、再生医療の臨床ではまず体内の幹細胞を、体外で大量に増幅する必要がありそのあとでふたたび体内に戻す。その結果、移植された部位では組織治癒力を回復し、時には完全な再生が見られるのである。このような原理をもつ再生医療は、従来の薬物療法や手術では不可能とされた細胞変性性の難病を根本的に治療できる可能性があり、臨床への応用が期待されている。

再生医学の現状と臨床への応用

現在、世界中で膨大な研究費と人材を投入して再生研究がすすめられているが、その領域はおおむね3つのカテゴリーに分類できる（図1）。まずはじめのグループであるが、自家の幹細胞（組織幹細胞）をつかって、骨や軟骨、皮膚などの「組織」を再生させるための研究である。これらの組織は多くの場合1種類の細胞からなり、構造も機能も単純なので比較的再生させることは容易である。ただし血管をもたないため再生できる組織量には限界がある。高齢者の多くが罹患している変形性足関節症や関節リュウマチに対して骨の再生医療が行われている。高倉ら[6]は変形性足関節症25例にたいして人工足関節の置換術に際して骨再生療法を併用している。関節置換術の1ヶ月前に骨髄液と培養用の自家血の採取を行い、骨髄中の間葉系幹細胞を人工関節

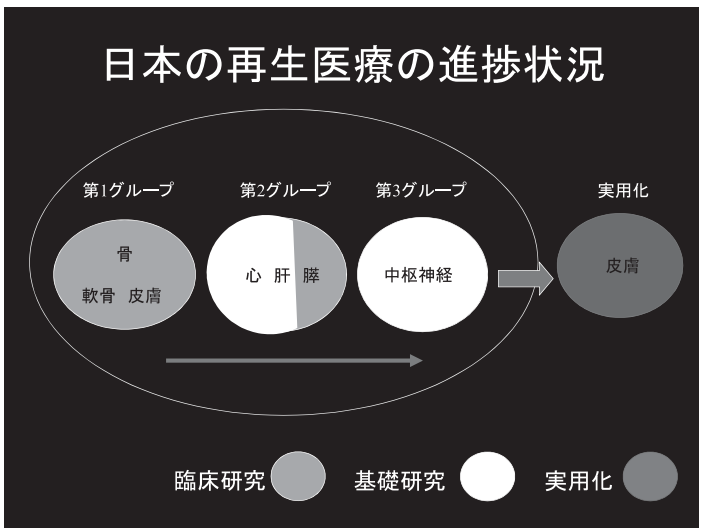


図1

上で培養を行った後、置換術をおこなった。X線学的評価では関節と母床骨との間に新生骨の再生が観察され、早期の疼痛の消失と歩行回復など良好な経過が報告されている。

つぎのグループに心臓、肝臓、膵臓などの「臓器」の再生医療であるが、このような大型臓器は、複雑な立体構造と、拍動したり代謝したりといった機能が再生されなければならない。そのためには生体臓器とおなじように複数の機能細胞と血管や神経という制御系の再生が必要となり、その実現は格段に難しくなる。組織幹細胞から心筋や肝細胞などの機能細胞をえるのには限界があるため、本格的な臓器再生には万能細胞の使用が不可欠である。万能細胞の臨床応用のできない現状では臓器の再生医療は心不全治療のための幹細胞移植のみである。国立循環器センターでは間葉系幹細胞移植による心不全の治療が行われている[7]。間葉系幹細胞は多分化能を有し、多くのサイトカインを分泌することが知られている。心不全ラットに間葉系幹細胞を移植すると、その一部は心筋に生着しトロポニンTやデスミン陽性細胞がみとめられた。また間葉系幹細胞は血管新生を促し心機能を改善する。IGF-1、HGF、VEGFなどの血管新生因子を放出することが明らかになっている。同センターでは8人の重症心不全患者に心内膜側よりカテーテルで細胞移植をおこない、血液駆出量の改善をみとめている。一方、阪大とテルモ㈱のグループは心筋梗塞患者に対して自己骨格筋と骨髄単核球の併用療法を3例行っている[8]。下肢骨格筋より筋肉組織を採取し、筋芽細胞の分離と増殖をへて梗塞部へ移植した。治療をうけた2例は心エコー上での局所収縮能、拡張能の改善が認められたが1例は敗血病で死亡している。

最後のグループとして「中枢神経」の再生が挙げられる。脳や脊髄は損傷すると、一部の細胞をのぞいて再生することはなく、したがって中枢神経の自然治癒はないと考えられていた。しかし特定の神経細胞を脳や脊髄に移植して機能を再生させる研究がすすんでいる。たとえばパーキンソン病に対するドーパミン産生細胞の移植や脊髄損傷にたいする神経幹細胞の注入療法である。また内在性の神経幹細胞の活性化療法も注目をあつめており細胞増殖能のつよいラットやマウスをつかった研究では良好な実験結果が得られている[9]。

歯科の再生医療はすすんでいる

こうしたなか、歯科の再生医療は臨床応用のすすんでいる数少ない分野として注目されている。歯科領域では再生組織量が少量でも、大きな臨床的効果が期待できる。また細胞の採取や移植にもアプローチしやすいなど臨床研究のしやすい有利な領域である。

歯周病の再生医療

歯周病はいまや再生医療最大のターゲットである。先端医療センター（神戸）の馬場らは間葉系幹細胞と培養骨芽細胞様細胞、多血小板血漿、トロンビンによる歯周注入ゲルを用いて歯周病患者に歯周組織の再生療法を行っている[10]。術後6ヶ月のX線学的検査では歯根周囲の骨再生は約50%の増量がみられ、歯周病ポケットの浅化が確認された。一方、新潟大学と名古屋大学の共同研究による重症歯周病にたいする培養骨膜による治療も行われている[11]。歯周病患者の下顎大臼歯頬側部の付着歯肉下の骨表面より骨膜小片を採取後、約6週間の培養で弾力性のある骨膜シートをえる。この骨膜シートを歯根周囲に貼り付け歯肉縫合をおこない、X線学的に観察したところ、垂直的な歯根周囲の骨再生が約5ミリみられ、付着歯肉の増加量も約2ミリであった（図2）。

重症の歯周病のため歯牙の保存が果たせず、不幸にして抜去にいたった患者にたいしてはインプラント治療が行われている。今日のインプラントの多くはチタン製のスクリュータイプのインプラントで、ヨーロッパを中心にすでに30年以上の歴史を持ち高い信頼性のある技術である。しかし、日本人の老人の顎骨は欧米人のそれにくらべて脆弱で骨質も弱い。したがって実際にインプラント治療の対象となる患者数は欧米の約半数と言われており、有効な骨再生量が希求されていた。ところがこれまでの歯槽骨増量法はもっぱら自家骨の移植であった。自家骨移植は信頼性のある有効な

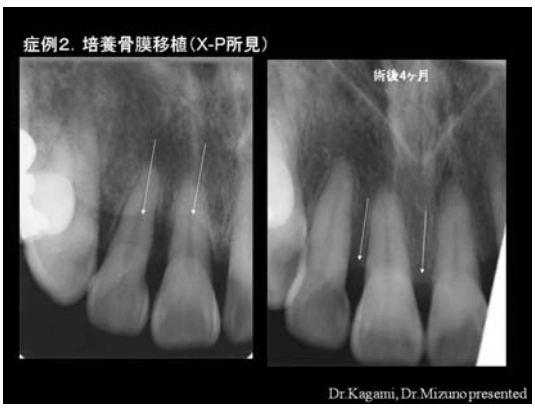


図2

方法であるが、1）骨採取のために新たな侵襲をドナーサイトにつけることになる、2）骨再生までに時間がかかる、3）一旦再生した骨の30-50％が吸収されてしまう、という欠点があった。

われわれは間葉系幹細胞から誘導した骨芽細胞と多血小板血漿によって注入型培養骨を開発し、インプラント治療のための歯槽骨再生に活用している[12]。すでに歯槽骨再生を含め47例の顎顔面骨の再生療法に応用し、全例優れた骨再生を認めている（図3）。

こうした顎骨の骨再生量は数十グラムで十分な効果をあげることができる。しかし整形外科領域の四肢骨の再生療法などでは、再生する骨の量が少なくとも数百グラム必要である。われわれの開発した歯槽骨再生療法によって従来、適応外とされてきたインプラント症例の治療を可能にするだけでなく、自家骨移植に伴う、ドナー部位への侵襲をほとんどなくすことができた。このことは欧米人にくらべて顎骨の菲薄な日本人のインプラント治療に大きく貢献するだろう。

歯の再生療法

再生医学の研究は歯周組織や歯槽骨の再生にとどまらない。将来はインプラントという人工材料ではなく、細胞をつかって歯そのものを再生できるようになるかも知れない。

歯の再生研究の歴史は古くすでに1960年代の初頭に英国ケンブリッジにあるストレンジウエイ研究所のグラストーンはマウスの組織を使って歯をつくる可能性を模索している[13]。以来、30年以上ものあいだ、マウス胎児の歯胚から上皮組織と間葉組織をとりだし再び組み合わせ、成長させるという実験が試みられてきた。その結果歯の発生の初期段階の再生に成功したものの、やがて成長がとまってしまい最終的に完全な歯になることはなかった（シャープ）[14]。これに対してブタの未萌出の第三大臼歯の細胞を生分解吸収性のポリマーに付着し、ラットの大網のなかで成長させることで、エナメル、象牙質と歯髄などの歯の構成要素をそなえた完全な歯の組織を再生することに成功した（本田[15]、イエリック[15]）。この実験は歯の再生研究を大きく押し進めることになった。バラバラの細胞が自ら歯の形を再構築できることを実証したからだ（図4）。しかし実際に臨床応用しようとかんがえたとき、これらの細胞を培養し、それらの細胞から歯を再生する必要があるが、これの成功例はいまだにない。しかし今後の研究の発展によっては、次の三つの課題をクリアすることが出来るかも知れない。1）成熟した個体から歯になる細胞を探し出すこと、2）入手した細胞から成人の顎骨で成長しうる歯胚原基をつくること、3）歯の形や大きさを制御できる方法を探し出すこと。これらの課題を克服することは容易ではない。しかし現在では世界各国の野心的なグループがしのぎを削っており、それほど遠くない将来、インプラントにかわって歯の再生が実現する。最近、辻らがマウスの器官原基法[16]を用いて再生歯胚をつくり、顎骨の移植技術を完成させた[17]。臨床応用のハードルは高いが、このグループの成果は大きな進歩といえるだろう。

線維芽細胞を用いたしわ治療

皮膚に生じるしわは加齢や紫外線などの刺激による皮膚の劣化であっていわゆる“疾患”とは言えない。しかし患者本人にとってはQuality of Lifeに関わる問題となりうる。最近の日本人の美容意識は高く、多くの高齢者が美容外科・美容皮膚科などを受診し、顔面部のしわ治療を受けている。われわれは再生医療の一部として培養線維芽細胞の移植による口腔周囲のしわ治療をおこなっている。そもそも口唇周囲のしわは歯列と口唇の緊張関係によって大きな影響をうけるものであり、歯科補綴的な治療を担当する歯科医によって治療が行われることには十分な正当性がある。

これまで行われてきたしわの治療法としてはピーリング、レーザー、充填物、ボツリヌストキシン、スレッド、手術などの選択肢がある。治療効果は手術が最も優れているということは議論の余地がない。しかし、手術自体に抵抗感をもつ患者も多く、実際にしわ治療のために手術を行うケースは多くはない。そこで現在はコラーゲンやヒアルロン酸などの充填物注入が主流となっている。これらの材料は、入手しやすいこと、手技が比較的簡便であること、効果が注入後すぐに確認できることなどの利点がある。しかし注入後に体内

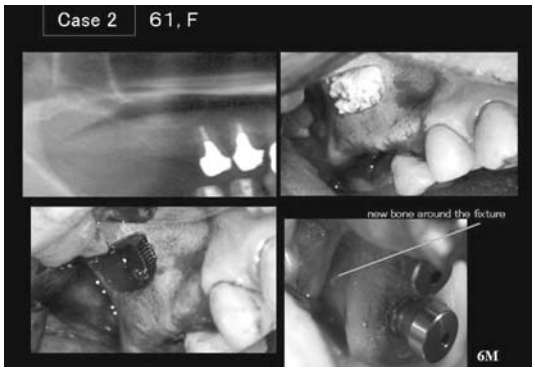


図3

図4

で加水分解されるため効果持続期間が短い、また頻度は少ないもののアレルギーがある、未知の感染症に対する安全性も確立されていないという問題がある。

こうした状況下で1995年以降、自己の健常部皮膚組織より分離した線維芽細胞を患部に注入し、細胞の分泌するコラーゲンなどの蛋白や成長因子を活用して皮膚の改善やしわ治療を行う方法が行われ、良好な結果が報告されている[18-21]。われわれはこの方法を改良し、歯肉線維芽細胞を使用して2003年より治療を行っている（図5）[22]。

この方法の長所は、1）自己の細胞を使用するため免疫反応（アレルギー）が生じない、2）ウシコラーゲンなど異種蛋白にみられる感染の危険がない、3）ヒアルロン酸ゲルなどのように加水分解を受けないので効果の持続時間が長い、4）ボツリヌストキシンのような神経マヒの危険がない、5）細胞は凍結保存が可能であり、必要なとき繰り返し使用が可能である、などである。

一方、培養線維芽細胞を使用するため、1）歯肉片の採取が必要であること、2）細胞培養の施設技術が必要であり、その結果として治療が高額になるという欠点もある。

歯肉線維芽細胞のはたらき

真皮内に移植した歯肉線維芽細胞はどのような機序で皮膚を改善するのであろうか。

われわれは色素にてラベルした培養ヒト歯肉線維芽細胞をヌードマウス背部皮下に注入したところ、同細胞は注入された層に留まり、ヒト由来コラーゲンを分泌していることを確認した。また、同細胞の染色体検査にて2倍体など異常も認めないことを確認している。また同細胞が分泌する血管内皮増殖因子（VEGF）および表皮細胞増殖因子（KGF）をVEGFで、皮膚線維芽細胞の約3倍、KGFでは約5倍の分泌量を認めた。こうした増殖因子が周囲組織へ影響を与え、患部での血行を改善し細胞外基質産生を亢進させる可能性もある。

また歯肉線維芽細胞は皮膚線維芽細胞の約1.5倍の増殖能をもっているため必要な細胞数をえるまでの期間を短縮することが可能である。このように歯肉線維芽細胞は皮膚線維芽細胞にくらべて、しわ治療の細胞源としては優れているといってよいだろう。

症例1は41歳、女性で両側鼻唇溝にしわを認める。計3回の歯肉線維芽細胞の注入をへて、鼻唇溝下部に顕著な改善が認められた。治療効果は第3回注入後1ヶ月後より効果があらわれ、術後1年後の現在も効果は持続している（図6）。

歯髄幹細胞の可能性

再生医療の臨床応用が組織幹細胞を使って歯科領域を中心に加速している。治療の成否を決めるのは組織幹細胞の性能である。しかし、代表的な組織幹細胞であるBMMSCsの採取には、骨髄穿刺などによる骨髄液採取などの負担は否定できず、さらなる負担軽減と加齢に伴う幹細胞数の減少に対応すべく、あらたな幹細胞源が求められている。そこで著者らは、難治性疾患などへの応用について期待される歯髄の幹細胞に着目し、その再生医療への応用について検討した。

歯髄幹細胞を含む歯髄組織は血管が豊富で、血流量は脳血流に匹敵するといわれる。またその神経は、血流、歯髄内圧の調整に重要な役割を果たし、血管新生、免疫応答細胞、炎症性細胞浸潤による創傷治癒に関与するとされる。この歯髄に存在する細胞の中から、Side Population（SP）細胞を分画しSCIDマウス下肢虚血部に移植すると、血流の回復ならびに血管新生促進が得られたという報告[23]や、ラット脳梗塞モデルに移植することによって、神経の再生、運動麻痺の回復が得られたとする報告、そして急性心筋梗塞モデルへの歯髄幹細胞の移植により、血管新生、梗塞サイズの減少が誘導され、心筋梗塞治療に応用できるとする報告[24]、また歯髄幹細胞により肝線維症の進行を抑制し、肝機能を回復する可能性にいたるまで報告されてきている[25]。

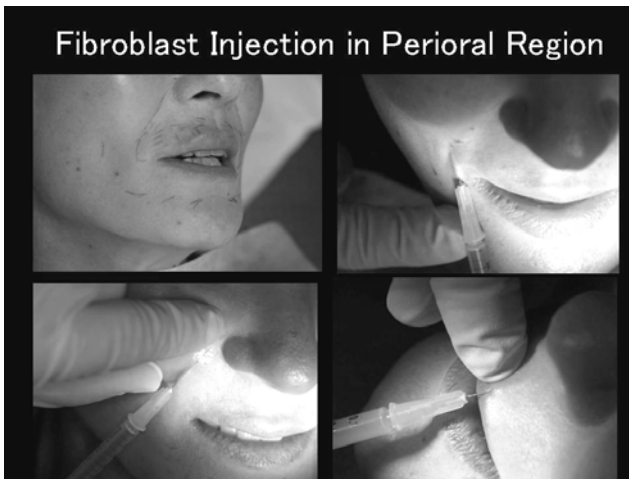


図5

図6

歯髄幹細胞は、不要となった智歯や乳歯などの中に存在する歯髄から採取され、それぞれ歯髄幹細胞（Dental Pulp Stem Cells：DPSCs）[26]、乳歯歯髄幹細胞（Deciduous Teeth Stem Cells：DTSCs,あるいはStem cells from Human Exfoliated Deciduous teeth：SHED）[27]とよばれる。これらDPSCs, SHEDの特性は、BMMSCsとよく似た特性を有していることである。つまり多分化能を有し、間葉系幹細胞のマーカーとされるSTRO-1の発見も確認された。そして細胞表面抗原においてもBMMSCsと同様、CD13、CD29、CD44、CD73などの間葉系幹細胞マーカーの発見を認め、CD14、CD45などの造血系幹細胞マーカーの発見はほとんど認められなかった。さらに、DPSCs, SHEDはBMMSCsより高い増殖能を示し、細胞増殖ネットワークの活性化が起こっていることが示唆された[28]。このように増殖能に優れ、さまざまな組織再生能力の可能性を有する歯髄幹細胞は再生医療に応用する幹細胞として優れた特性を有しており、有望な幹細胞源となりうる。将来、歯科の日常臨床で採取される歯髄幹細胞を用いた臨床応用の可能性は歯周組織再生や骨再生にとどまらず、整形外科領域や形成外科領域の骨系統疾患への応用、そして動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、脊髄損傷、Parkinson病など難治性疾患治療への応用にされるかもしれない（図7）。さらに、細胞保存技術の発展により細胞は保存・バンキングされ、さまざまな疾患に応用されるように発展し、患者貢献を果たしていくことが期待される。

おわりに

再生医療はこれまでは不治の病といわれた多くの難病の治療に効果が期待できる。しかし実際の医療として臨床現場に登場するには、技術的、社会的、倫理的な多くの課題が待ち受けている。当面は基礎研究と一部のトランスレイショナルリサーチが限定的に続けられことになるだろう。しかし再生医療の可能性を考えるならば、これからの医療で無くては成らない技術であることは間違いない。われわれは臨床応用に向けて粘り強く一つ一つ研究成果を積み重ね課題を克服していかねばならない。

そうしたなかで歯科や美容の分野では、予知性の高い優れた再生医療が開発されたことは明るい希望である。この分野での試行錯誤は、将来実施されるであろう、臓器や中枢神経の再生医療の実施に役立つことだろう。

参考文献

1) Thomson, J.A et al. : Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science, 282 : 1145-1147, 1998.
2) Takahashi, K. and Yamanaka, S. : Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell, 126 : 663-676, 2006.
3) Yamada, Y. et al. : Translational research for injectable tissue-engineered bone regeneration using mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma.-from basic research to clinical case study.- Cell Transplant., 13 : 343-355, 2004.
4) Yamada, Y. et al. : A novel approach to periodontal tissue regeneration with mesenchymal stem cells (MSCs) and platelet-rich plasma (PRP) using tissue engineering technology.-a clinical case report. Int. J. Periodontics Dent., 26 : 363-369, 2006.
5) Yamada, Y. et al. : Injectable tissue-engineered bone using autogenous bone marrow derived stromal cells for maxillary sinus augmentation : Clinical application report,-from 2 to 6 years follow up.-Tissue Eng., 16 : 1699-1707, 2008.
6) Isomoto S, Hattori K, Ohgushi H, Nakajima H, Tanaka Y, Takakura Y, Rapamycin as an inhibitor

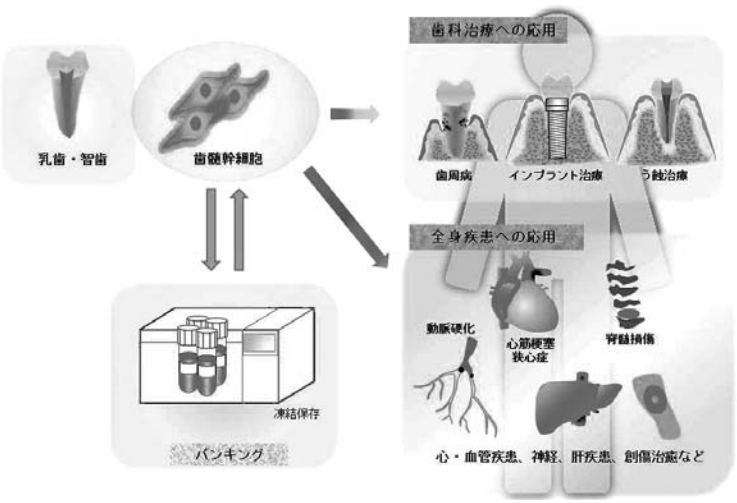
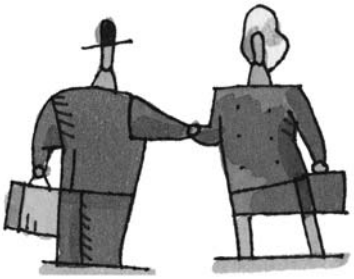


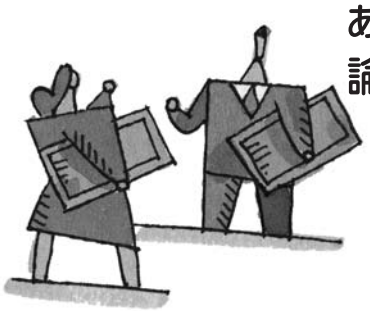
図7

of osteogenic differentiation in bone marrow-derived mesenchymal stem cells. J Orthop Sci , 12(1):83-8. 2007.
7) Nagaya N., et al : Transplantation of mesenchymal stem cells improves cardiac function in a rat model of dilated cardiomyopathy. Circulation, 112(8): 1128-1235, 2005.
8) Miyagawa, S. et al : Tissue cardiomyoplasty using bioengineered contractile cardiomyocyte sheets to repair damaged myocardium: their integration with recipient myocardium. Transplantation. 80(11): 1586-1595, 2005.
9) Okano H, Yoshizaki T, Sawamoto K, : Isolation and transplantation of dopaminergic neurons and neural stem cells. Perkinsonism Relat Disord, 9, 23-38, 2002.
10) Yamada Y, Ueda M, Hibi H, Baba S, : A novel approach to periodontal tissue regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma using tissue engineering technology: A clinical case report. J Periodontics Restorative Dent. Aug;26(4):363-9, 2006.
11) Murata M, Momose M, Okuda K, Ninagawa Y, Yoshie H, Ueda M, Immunohistochemical Localization of cytokeratin 19, involucrin and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in cultured human gingival epithelial sheets. J Int.Acad Periodontol 8(1)33-38, 2006.
12) Ueda M, Yamada Y. et al. Clinical Case Report of Injectable Tissue-Engineered Bone for Alveolar Augmentation with Simultaneous Implant Placement 25, 129-137, 2005
13) Glasstone S. The development of teeth and jaws in tissue cultured. J Dent Assoc S Afr 28, 328-334, 1973.
14) Ozama A, Sharpe PT. Stem Cell, Bioengineered teeth from cultured rat but cells. Jounal of dental research, 83(7), 523-528, 2004.
15) Young CS, Honda M, Yelic C, et al. Tissue engineering of complex tooth structures on biodegradable polymer scaffolds. Journal of dental research 81(10), 695-700, 2002.
16) Nakao K, Morita R, Saiji Y, et al : The development of a bioengineered organgerm method. Nat Methods 4 : 227-230, 2007.
17) Ikeda E, Morita R, Nakao K, et al : Fully functional bioengineered tooth replace-ment as an organ replacement therapy. Proc Natl Acad Sci U S A 106 : 13475-13480,2009.
18) Watson D, Keller GS, Lacombe V, Fodor PB, Ramnsley J, Lask GP. Autologous Fibroblasts for treatment of facial rhytids and dermal depressions. A pilot study Arch Facial Plast Surg 1(3): 165-170, 1999.
19) Boss WK., Jr, Usal H, Fodor PB, Chernoff G. Autologous cultured fibroblasts : a protein repair system. Ann Plast Surg; 44(5): 536-542 2000.
20) Boss WK, Usal H, Chernoff G, Keller GS, Lask GP, Fodor PB. Autologous Cultures Fibroblasts as Cellular Tgerapy in Plastic Surtgery. Clinics in Plastic Surgery of North America 27(5),613-626, 2000.
21) Klein A. Tissue Augmentation in Clinical Practice. New York: Marcelle Dekker 335-347, 1998.
22) 蛯沢克己、上田実、皮膚陥凹変形に対する自家培養線維芽細胞治療、医学のあゆみ 217(4), 348-349, 2006.
23) Iohara, K. et al. A novel stem cell source for vasculogenesis in ischemia : subtraction of side population cells from dental pulp. Stem Cells, 26 : 2408-2418, 2008.
24) Gnadia, C. et al . : human dental pulp stem cells improve left ventricular function, induce angiogenesis , and reduce infarct size in rats with acute myocardinal infarction. Stem cells 26 : 638-645, 2008.
25) Ikeda, Y. et al.: Multipotent cells from the human third molar : feasibility of cell based therapy for liver disease , differentiation , 76 : 495-505, 2008.
26) Yamada, Y. et al.: Cluster analysis and gene expression profile : comparison of human dental pulp stem cells (DPSCs) and mesenchymal stem cells (MSCs) using DNA microarrays for tissue engineering cell therapy. Biomaterials, 27 : 3766-3781. 2006.
27) Miura, M. et al. : Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100 : 5807-5812, 2003.
28) Nakamura, S. et al. : Stem cell proliferation pathways comparison between human exfoliated deciduous teeth and dental pulp stem cells by gene expression profile from promising dental pulp. J. Endod., 15 : 1536-1542, 2009.



インパクトファクターから読む学術雑誌出版

あいみっく＊連　載
論文発表の倫理⑧



山崎　茂明
Shigeaki Yamazaki
愛知淑徳大学人間情報学部　教授

1．インパクトファクター

科学雑誌編集者は、毎年発表されるインパクトファクター（以下IF）値に関心を持っている。雑誌や編集者の評価を示すものとして、見なされているからである。雑誌のIF値は、最近2年間の被引用回数を出版論文数で割った値であり、1論文あたりどれくらい引用されているかを表している[1-2]。編集委員長を担う研究者の方々と話すと、どうしたら自誌のIF値を高くできるかに心を砕いていた。多くの人に引用されるようなレビュー論文を掲載し、学会として会誌の論文引用を推奨し、論文審査所見で関係する自誌論文の引用を勧めるなど、対策がとられている。雑誌のIF値を高めることが、専門領域でのプレゼンスを示し、発展につながると考えていた。研究者をとりまく環境が、成果主義と競争主義という、ビジネス世界の論理で塗り替えられ、そこにIF偏重と誤用が発生し発表倫理からも争点となった[3]。

2．世界と日本の雑誌のIF値をみる

この10年間で、IF値を2倍に上昇させたと自負する編集者もいるが、IF値の平均値が全体としてどのように変化しているかは気にしていない。例えば、Journal Citation Reports (JCR：Science版、トムソン・ロイター)をもとに、1998年と10年後の2008年の平均IF値を算出してみよう（表1）。1998年では平均IF値は1.26であり、2008年2.03となり、1.61倍の上昇である。また、日本誌に限定すると、1998年では141誌がJCRに収録され、平均IF値は0.53であったが、2008年では174誌が収録され平均IF値は1.01と高くなった。10年間の伸び率は1.91と、世界の伸び率よりも顕著に上昇していた。このような全体の動向に目を向けずに、自誌の変化を評価できない。

JCRに収載された世界の雑誌のIF値を、「0から1未満」、「1から2未満」、「2から3未満」、「3から4未満」、「4から5未満」「5以上」の6つに振り分け、それを1998年と2008年別にしてその分布を比較した（図1）。1998年版に収載された5467誌の平均IF値は1.26であり、2008年の6598誌の平均IF値は2.03と、1.61倍の伸びであった。この10年間に、全体として雑誌のIF値が上昇しているのが示された。IF値が5以上の雑誌数も、1998年に175誌であったが、2008年には412誌と増大していた。また、IF値が1未満の雑誌の比率は、1998年で63.4%を占めていたが、2008年では37.9%と比率を減らしていた。全体的には、1998年ではIF値の低い雑誌と高い雑誌との格差が大きかったが、2008年ではなだらかな分布になっていることが示された。

IFのような定量的指標は、科学出版をめぐる巨視的な検討に向いており、微細な展開では有効性を十分に発揮できないと思う。所属する学会や編集に関与する雑誌のIFを気にするあまり、発表倫理面から不適切な対応をしないよう注意が必要である。今回の連載では、日本誌の現状を、IF値によるアジア・オセアニア諸国との比較を通して検証し、さらにElsevierグループ、Springerグループ、Nature Publishing Group(NPG)別に見た刊行誌のIF値分布から、出版活動の特色を明らかにしたい。

3．日本誌は10年間にどう変化したか

日本誌を特定するためには、JCRの国名フィルター「Japan」をもちいた。1998年版で141誌が識別され、

表1．世界と日本誌のIF平均値比較：1998年と2008年

IF平均値	世界（誌数）	日本（誌数）
1998年	1.26（5467）	0.53（141）
2008年	2.03（6598）	1.01（174）
伸び率	1.61（1.21）	1.91（1.23）

ソース：JCR Science版

2008年版では174誌が特定された。IF値を、「0から1未満」、「1から2未満」、「2から3未満」、「3以上」の4つに分け、それを百分比シェアにし、10年間の変化を示した（図2）。平均IF値からみると、日本誌の平均値は世界の平均値に達していないが、この10年間の伸び率は高く、引用指標からは評価をあげている。誌名から「Japanese」を取り去り国際誌として流通させようと試みたり、マーケティングに強い海外出版社と協力し、そして編集や審査に海外研究者の参加を得るなど、国際化への努力が反映されている。

1998年版に収載された141の日本誌では、IF値が1未満の雑誌が86%を占め、IF値が3以上の雑誌は存在していなかった。2008年には1未満の雑誌のシェアは63%に減り、IF値3以上の雑誌も出現し、Journal of Photochemistry and Photobiology C-Photochemistry Reviews (Elsevier), Publications of the Astronomical Society of Japan、Plant and Cell Physiology (Oxford Univ Press), Cancer Science (Wiley-Blackwell)、Hypertension Research (NPG), Journal of Gastroenterology (Springer)の6誌があげられた。なお、この6誌のうち5誌が、海外出版社との協力を得て刊行されていた。

4．中国、韓国、シンガポール、インド、オーストラリアとの比較

トムソン・ロイター社のWeb of Scienceによれば、長らく世界の論文生産数において米国に次いで第二位の地位にあった日本が、2006年には中国に抜かれ第三位になったことが報じられた（http://researchanalytics.thomsonreuters.com/m/pdfs/grr-china-nov09.pdf）。経済発展を含め、中国の急激な上昇が見られる。

アジアとオセアニアという、日本の近隣諸国から出版されている雑誌を対象に、IF値分布の比較を通して、日本の特徴を示してみよう。2008年のJCRをもちいて、国別IF値ランクリストを得た。中国は100誌で台湾の17誌を含んでいる。オーストラリア73誌、インド45誌、シンガポール43誌、韓国40誌、そして日本174誌である。図は、収載誌の多い順に、日本、中国、オーストラリアの3国と（図3）、インド、シンガポール、韓国を対象にした図4に分けて示した。

日本、中国、オーストラリアのIF値分布を見ると、分布パターンの違いに気づく。中国誌の84%は、IF値が1未満であり、IF値3以上は1誌だけであり、日本の1998年の分布パターンと近く、中国の雑誌が自国の論

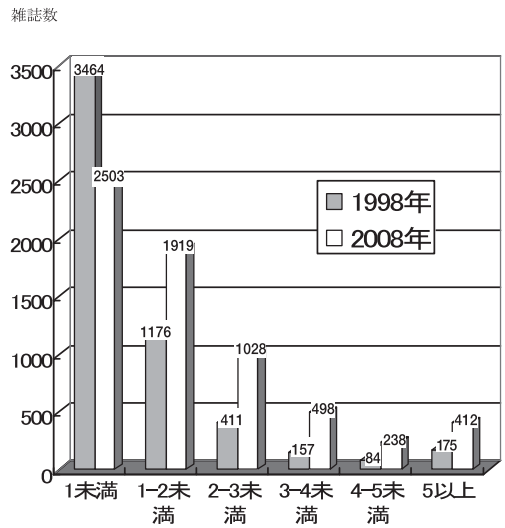


図1　1998年と2008年のIF値分布を比較する
（ソース：JCR Science版）

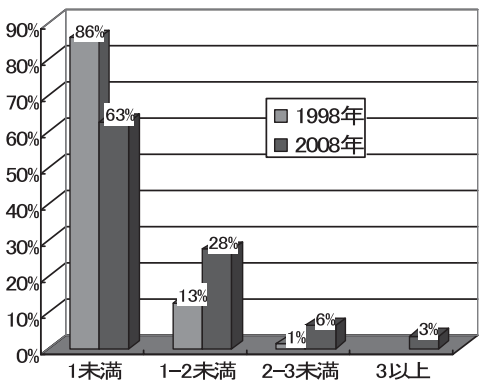


図2　日本誌のIF値百分比分布変化：1998年と2008年比
（ソース：JCR Science版）

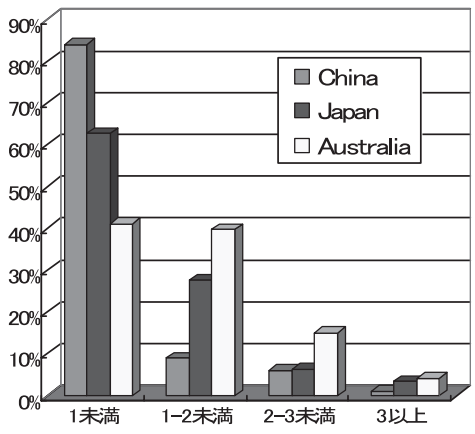


図3　中国（台湾含む）、日本、オーストラリアの雑誌IF値百分比分布
（中国=100、日本=174、オーストラリア=73、2008年JCR Science版）

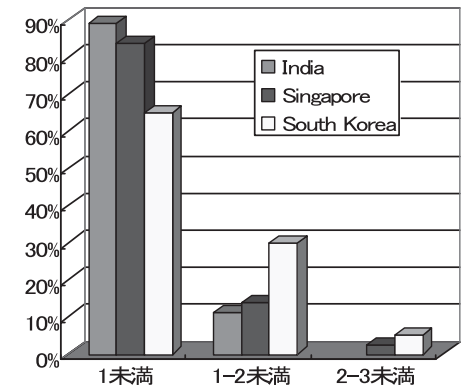


図4　インド、シンガポール、韓国の雑誌のIF値百分比分布
（インド=45、シンガポール=43、勧告=40、2008年JCR Science版）

文生産を支えているわけではない。日本誌は、IF値3以上の雑誌も6誌となり、国内性を脱却する方向へ動いているといえよう。オーストラリアは、国際的な学術出版社の拠点になっていることもあり、IF値1未満の比率が小さく、1以上の高いIF値では中国と日本を押さえていた。インド、シンガポール、韓国の分布パターンを見ると、IF値1未満の比率がインドで89％（40/45）、シンガポールで84％（36/43）と、自国で国際的に流通する雑誌を持っていない発展途上国のパターンを示していた。シンガポールはアジアにおいて研究と高等教育に力を入れているが、自国の雑誌出版活動は低いといえる。インドも同様に、自国での雑誌出版活動は低調である。韓国は、収載誌数が40誌と少ないが、IF値が1未満の比率は65％と6か国中で最も低く、IF値2以上が35％を占めていた。

日本誌は、自国からの発信を確保するといった初期の基本目標から、アジアや環太平洋地域での広域ローカル誌の役割を担い、さらに世界的な国際誌を目指すなど、新たなステップに進もうとしている。

5．IF値分布からみたElsevier、Springer、NPG

学術雑誌出版の世界で、特定出版グループによる寡占が進んでいる。最大のものはElsevierグループであり、North Holland, Excerpta Medica, Pergamon, Mosby, W.B. Saunders, Churchill Livingstone, Academic Press, Cell Press, Lancetなどから形成され、2008年のJCR Science版で1243誌がElsevierグループであった。これは、全収載誌の18.8％（1243/6598）にあたる。世界第二の学術雑誌出版グループは、Springerであり、Kluwer, Bertlsman, Biomed Centralなどを含んでおり、759誌におよび、JCR収載誌総数の11.5％（759/6598）を占めていた。なお、この2大グループで、合計30.3％という高い比率になっている。Nature Publishing Group（NPG）は、2008年版で76誌を刊行している。ElsevierやSpringerグループのような、数的な優位性はないが、JCRのIF値ランクリストを見ると、上位にNPGの雑誌があげられている。例えば、IF値が20以上の33誌中で、14誌がNature誌をはじめNPGの雑誌である。ElsevierとSpringerが、数的な寡占状況を形作っている一方で、NPGはIF値の高い一流誌の出版を独占しているといえよう。

表2．主要3社グループ誌のIF値百分比分布と平均値：JCR2008年版をもとに

IF範囲	Elsevier	百分比	Springer	百分比	NPG	百分比
1未満	188	15.1%	260	34.3%	4	5.3%
1−2未満	446	35.9%	270	35.6%	3	3.9%
2−3未満	306	24.6%	146	19.2%	10	13.2%
3−4未満	148	11.9%	48	6.3%	7	9.2%
4−5未満	57	4.6%	17	2.2%	9	11.8%
5−6未満	23	1.9%	11	1.4%	8	10.5%
6以上	75	6.0%	6	0.8%	35	46.1%
合計	1243	100%	759	100%	76	100%
平均IF値	2.58		1.65		9.69	

ソース：JCR Science版

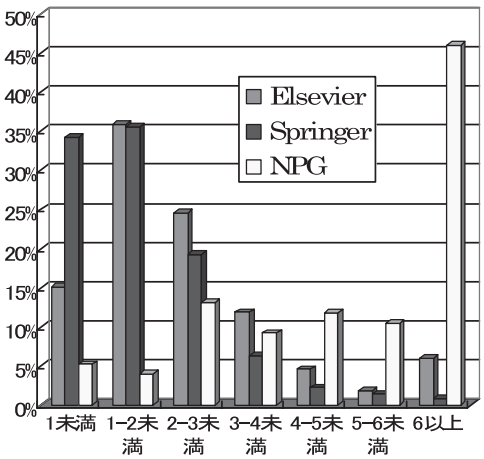


図5　Elsevier、Springer、NPG各誌のIF値百分比分布比較
（Elsevier=1243、Springer=759、NPG=76、IF値は2008年JCR Socience版）

これら3社に着目し、各社の収載誌について、IF値の百分比分布と平均IF値を示した（表2）。また、3社の分布パターンの特徴を図示し、違いを示すことにする（図5）。

まず、二大グループについて検討してみよう。Springerグループは、Elsevierグループよりも、IF値の低い雑誌を多く刊行しており、IF値が2未満のシェアは、Springerで70％になり、Elsevierでは51％である。平均IF値を見ると、Springerグループは1.65であり、Elsevierグループは2.58であった。Springerグループは、IF値の低い地味な領域や雑誌の出版を支えているといえる。図1で示した世界の雑誌のIF値分布では1未満が最も高いシェアを示していたが、両グループとも、IF値1以上で2未満のところに中央値があった。Elsevierグループは、Lancet誌やCell誌といった一流誌を取り込みながら、IF値の高い雑誌シェアを増やしている。

一方NPGは、1869年に創刊されたNature誌のブランドを活用し、Natureレビューシリーズ やNature Medicineなどの専門誌を成功させ、近年ではさらに流通力と質の向上を目指す学会誌を対象に編集制作を受託している。端的にいえば、IF値のアップを約束するといったビジネスプランではないだろうか。NPG社の刊行する76誌の平均IF値は9.69という高い値であり、IF値分布も6以上が46.1％を占めていた。世界のトップジャーナルが、特定の出版グループに占有される状況は、これまでにないだけに、関心がもたれるべきである。

IFが生まれて半世紀が過ぎた。考案者が予想もしなかった個人業績指標への応用などあり、論争や批判の的となった。しかし、科学研究活動を映す鏡として、今後とも活用されるべきであり、適切な利用が求められる。

文献・資料

1) 山崎茂明．インパクトファクターをめぐる議論：正しい理解と研究への活かし方．情報管理　1998; 41: 173-82.
2) 山崎茂明．インパクトファクターを解き明かす．東京：情報科学技術協会、2004.
3) 山崎茂明．インパクトファクターで研究者を評価できるか．In：パブリッシュ・オア・ペリッシュ．東京：みすず書房；2007、p.92-107.

シリーズ　第13回

Rを用いたシミュレーションによるサンプルサイズの算出－2

森實　敏夫
Morizane Toshio
国際医療福祉大学教授　塩谷病院内科

Rでランダムサンプルを得る関数

前回、3つの医療機関のデータについて、それぞれの医療機関のその疾患の患者総数、医療費の平均値と標準偏差が分かっている場合、ある任意のサンプル数を調査した場合の、平均値の精度、すなわち95％信頼区間を、Rを用いたモンテカルロ・シミュレーションにより算出する方法について述べた。より一般的な言い方をすると、層別化された連続変数のデータがあり、それぞれの層における平均値と標準偏差が分かっている場合に、層全体のサンプルの平均値と信頼区間を算出すことである。

この計算では、Rの関数のrnorm(num, m, s)を用いる。この関数は、平均値m、標準偏差sの正規分布に従う母集団から、num個のサンプルをランダムに得る関数である。この関数を実行するたびに、num個のランダムサンプルが得られるので、その平均値を求めることを繰り返して行うと、この母集団からのサンプルサイズnumのサンプルの平均値を多数得ることができ、その分布を見たり、その平均値と標準偏差を求めることができる。この標準偏差はサンプルの平均値の標準偏差であり、通常標準誤差と呼ばれているものに相当する。

rnorm( )関数で3つの医療機関1, 2, 3からのランダムサンプルをrnorm(num1, m1, s1), rnorm(num2, m2, s2), rnorm(num3, m3, s3)として得たうえで、全体の平均値を算出し、それを繰り返すことによって、3つの層からのそれぞれのサンプル数のサンプルの平均値の分布、平均値、標準偏差を知ることが可能になる。

この計算の際に、サンプル数を増加させていくと、信頼区間の幅は徐々に狭くなってくる。そこで、各層のサンプル数を1ずつ増加させ、信頼区間が希望する任意の値以下になったら、その際のnum1, num2, num3の値を知ることによって、一定の精度でデータを得るために必要なサンプル数を知ることができる。今回は、この作業を自動的に行い、num1, num2, num3の値を返す関数を作成してみる。

なお、母集団の平均値と標準偏差を正確に知ることはできないので、少数例のサンプルから求めた平均値と標準偏差の値を用いることとする。なぜならば、ランダムサンプルであれば、その平均値も標準偏差も母集団の平均値と標準偏差に近似するからである。また、標準偏差については、その平均値から一番値の小さい例の値の差を求め、それを1.96で割り算した値を標準偏差として用いることも可能である。これは、95％のデータが含まれる範囲の下限値が一番値の小さい例の値であるとみなして、算出する方法である。

前回と同じく、表1に示す、3つの医療機関を調査するとしよう。患者数(N_i)はそれぞれの医療機関における調査対象となる疾患の全患者数である。その整数比(n_i)はこの場合、2：3：5となる。この整数比は、得られたサンプルの医療費の平均値から全体の医療費を推定したい様な場合には、必要となる。

表1．3医療機関のデータ

	患者数(N_i)	整数比(n_i)	医療費平均値(m_i)（円）	医療費標準偏差(s_i)
医療機関1	40	2	7000	650
医療機関2	60	3	8000	1200
医療機関3	100	5	9500	1000

3つの医療機関のデータに対するサンプルサイズ算出の関数

3つの医療機関の患者数の整数比、それぞれの医療費の平均値と標準偏差の値から、モンテカルロ・シミュレーションに基づき、必要なサンプルサイズを算出する関数を作成する。以下の内容をテキストファイルとして、ファイル名はsamp_size_m_sd_m.Rとして保存する。関数名はsample.size.m.sd.m ( )である。

```
sample.size.m.sd.m=function(m1,s1,n1,m2,s2,n2,m3,
  s3,n3,E)
{
gm = (m1*n1 + m2*n2 + m3*n3)/(n1 + n2 + n3)
                                    #全体の平均値
lowlimit = gm - E                #95%信頼区間下限値
maxn = 1000                        #繰り返しの最大数
k = 10000                          #平均値の計算の回数
for (n in 1:maxn)        #n=1からmaxnまで1ずつ増加
{
num1 = n1*n                  #各医療機関のサンプル数
num2 = n2*n
num3 = n3*n
h_average = replicate(k, mean(c(rnorm(num1, m1,
  s1), rnorm(num2, m2, s2), rnorm(num3, m3, s3))))
  #3つの医療機関からのランダムサンプルの平均値の
  計算k回

if (quantile(h_average,0.025)>= lowlimit)
              #95% 信頼区間下限値を超えるかの判定
break
}
return(c(n, gm))                 #nと全体の平均値を返す
}
```

この関数は、医療機関1の平均値m1、標準偏差s1、整数比の値n1、医療機関2の平均値m2、標準偏差s2、整数比の値n2、医療機関3の平均値m3、標準偏差s3、整数比の値n3とし、全体の平均値の最大過誤をEとして代入する。返り値は、nと全体の平均値である。返り値nをそれぞれn1, n2, n3に掛け算した値が、それぞれの医療機関でのその精度に必要なサンプルサイズとなる。ランダムサンプルの平均値の計算を行う回数は、kで設定するが、10000回としている。計算時間を長くしてよいのであれば、精度を高めるために、k = 100000と大きな値としてもよい。

上記の例のデータを用いた場合、Rでは次のように記述する。まず、ファイルsamp_size_m_sd_m.Rを保存したフォルダーをFileメニューのChange dir..から指定する。次に、>source( )には、上記のファイル名を入力し、関数を読み込ませる。その後、各変数の値を代入し、最後に、ファイル名ではなく、ファイルの中に書き込んだ関数名とカッコ内にそれぞれの変数名を引数として入力する。引数とは、関数に値を渡すために用いる変数である。ここでは、Eを282として試算してみる：

```
> source("samp_size_m_sd_m.R")
> m1 = 7000
> s1 = 650
> n1 = 2
> m2 = 8000
> s2 = 1200
> n2 = 3
> m3 = 9500
> s3 = 1000
> n3 = 5
> E = 282
> sample.size.m.sd.m(m1,s1,n1,m2,s2,n2,m3,s3,n3,E)
  [1] 5 8550
```

実際にn = 5という値が得られたので、それぞれの医療機関でのサンプルサイズは、2、3、5に5を掛け算した値、すなわち、10、15、25例ずつということになる。このサンプルサイズで調査すれば、95%の確率で、全体の平均値は8550±282に含まれるということになる。

さて、さらに層の数が多い場合には、上記の関数を手直しして、それぞれの層の個数に対応した関数を作成すれば対応が可能である。ポイントは、for (n in 1:maxn){ }で、nを1ずつ増加させながら、平均値の分布をみて、95%信頼区間の下限値が一定の値以上になったら、計算を中止して、その際のnの値を返すという点である。

2群の平均値の差のt検定に必要なサンプルサイズを求める

連続変数を独立した2群を*t*検定で比較する場合のサンプルサイズをモンテカルロ・シミュレーションで求める関数を作成してみよう。

それぞれの群gr1とgr2の平均値と標準偏差をm1, s1, m2, s2とする。それぞれの群からn1, n2個のランダムサンプルを得て、その値を*t*検定で比較するため、*t*統計値を算出し、自由度df = n1 + n2 − 2 の有意水準より大きいかどうかを調べる。すなわち、P＜0.05となるかどうかを調べる。これを10000回繰り返し、その中で、有意水準より大きくなった回数の割合(prob)を算出する。すなわち、実際の有意水準をシミュレートして求める。

まず、引数としてm1,s1,n1,m2,s2,n2およびα水準（cutoff）を与えると、ランダムサンプルを生成したうえで、10000回*t*検定を繰り返して、その中で、*t*統計値が有意水準を超える割合を返す関数を作成する。ファイル名をtest_t.Rとして保存する。関数名は、test.t( )である。

```
test.t=function(m1,s1,n1,m2,s2,n2,cutoff)
 {
cnt = 0                                  #カウンターの設定
k = 10000                                #繰り返す回数の設定
df = n1+n2-2                                      #自由度
for (n in 1:k)      #nを1ずつ増加させながら繰り返す
{
gr1 = rnorm(n1, m1, s1)  #ランダムサンプルの生成
gr2 = rnorm(n2, m2, s2)  #ランダムサンプルの生成
sp = sqrt(((n1-1)*sd(gr1)^2+(n2-1)*sd(gr2)^2)/df)
                                          #分散のプール
t.stat =(mean(gr1)-mean(gr2))/(sp*sqrt(1/n1+1/n2))
                                          #t統計値の計算
if (abs(t.stat)>qt(1-cutoff/2, df))
                          #両側検定によるt統計値の判定
cnt = cnt + 1               #有意な場合にカウントする
}
prob = cnt/k
       #1万回シミュレート後有意となった割合を算出
return(prob)                              #割合の値を返す
```

この関数のプログラムでは、*t*統計値の計算は特別な関数を用いず、上記の式で行っている。また、qt( )関数はRの関数で、確率と自由度を渡すと、対応する*t*統計値を返す関数である。この関数では両側検定を行っているが、片側検定であれば、if (abs(t.stat)>=qt(1-cutoff/2, df))の部分をif (abs(t.stat)>=qt(1-cutoff, df))とする。あるいは、引数として渡すcutoffの値を2倍にする。後者の方が便利であろう。

まず、この関数test.t( )を動かしてみよう。この関数には、それぞれの群の平均値、標準偏差、サンプル数、α水準を入力する。このα水準は*t*検定で有意と判定する値であり、通常は0.05とする。

たとえば、m1=110, s1=10,n1=10, m2=110, s1=10, n2=10,cutoff=0.05で計算してみよう。これは、2群の平均値が同じで、標準偏差が同じ場合に、10例ずつのサンプルを調べると偶然の偏りで、P＜0.05で有意と判定する率を求めることになる。

まず、関数を読み込ませる。なお、これらの関数のファイルを保存したフォルダをあらかじめ、Fileメニューの Change dir.としておく。

```
> source("test_t.R")
```

次いで、test.t( )関数を実行させる。

```
> test.t(110,10,10,110,10,10,0.05)
[1] 0.0486
```

この意味するところは、いずれも平均値110、標準偏差10の母集団、すなわち2群に差が無い母集団から、10個のランダムサンプルをそれぞれ得て、これらの値をα水準0.05で*t*検定で比較することを10000回繰り返すと、486回はP＜0.05で有意という判定をすることになるということを示している。

m1=110, s1=10, n1=10, m2=120, s2=10, n2=10ではどうなるか見てみよう。

```
> test.t(110,10,10,120,10,10,0.05)
[1] 0.5726
```

標準偏差は10で同じであるが、平均値は110と120で10差がある2群をα水準0.05で*t*検定で比較することを10000回繰り返すと、5726回はP＜0.05で有意差があるという結果を得ることを示している。これは検出力に相当する。

このように、シミュレーションで得たランダムサンプルで実際に*t*検定を行った場合の結果について知ることができる。

それでは、次に、サンプル数nを2から1つずつ増加させながら、test.t( )関数を繰り返し呼び出して、帰無仮説：m1 = m2の下で、*t*検定の結果が有意となる割合(proba)と、対立仮説：m1 ≠ m2の下で、*t*検定の結果が有意となる割合(probb)を順次計算し、probbが検出力（power）以上、probaがα水準（alpha）以下になった時点のnを返す関数を作成する。引数としては、m1,s1,m2,s2,alpha,powerを与える関数である。ファイル名をsamp_size_t_test.Rとして保存する。関数名は、samp.size.t.test( )である。

```
samp.size.t.test=function(m1,s1,m2,s2,alpha,power)
{
maxn = 1000                 #サンプル数の最大値の設定
for (n in 2:maxn)  #nを1ずつ増加させながら繰り返す
{
probp = test.t(m1,s1,n,m2,s2,n,0.05)
                  #test.t( )関数を呼び出し、返り値を得る
                   （対立仮説における有意となる割合）
proba = test.t(m1,s1,n,m1,s2,n,0.05)
                  #平均値が同じ場合（帰無仮説における
                    有意となる割合）
```

```
if (probp >= power)
  #検出力を以上およびα水準以下になったら中止する
if (proba <= alpha)
break
}
return(n)                                    #nの値を返す
```

それでは、平均値がそれぞれ110, 120で標準偏差がいずれも10の2群を*t*検定で比較する場合の必要なサンプルサイズをこれら2つの関数を用いて算出してみよう。

まず関数をそれぞれ読み込ませる。

```
> source("test_t.R")
> source("samp_size_t_test.R")
```

次いで、必要な引数の値を次のように入力して計算を行う。α水準を0.05、検出力は0.9で計算を行ってみた。得られる値は、各群のサンプル数である。この計算には、PCの性能にもよるが、かなり時間がかかる。

```
> samp.size.t.test(110,10,120,10,0.05,0.9)
[1] 22
```

22例ずつ調べればよいという結果が得られた。

ちなみに、正規分布に従う独立した2群の*t*検定による比較の際に必要なサンプルサイズは次の式で計算される[1]：

$$\Delta = |\mu_1 - \mu_2|/\sigma$$

$$n = 2(Z_\alpha + Z_\beta)^2/\Delta^2 + Z_\alpha^2/4$$

σは母集団の標準偏差、μはそれぞれの平均値である。なお、α水準0.05の場合、$Z_\alpha = 1.96$、検出力0.9の場合、$Z_\beta = 1.28$である。nは1群のサンプル数である。

2群を*t*検定で比較するような場合のサンプルサイズの算出は、モンテカルロ・シミュレーションによらなくても、計算式にしたがって、Excelなどで計算する方が簡単かもしれないが、標準偏差が2群で異なる場合、3群以上の比較や、3群以上の比較で、1群が他の2群より有意に高いあるいは低いということを示すためのサンプルサイズを算出するような場合など、複雑な系の場合には、モンテカルロ・シミュレーションによる方法は一つの有力な方法になるのではないかと考えられる。

また、モンテカルロ・シミュレーションを用いることによって、統計学の理解を深めることもできる。たとえば、今回の例では、帰無仮説は2群の平均値が等しいということであるが、対立仮説は平均値がそれぞれ110と120で少なくとも10の差があるということであることが分かる。今回の関数を用いると、どのような平均値でどのような標準偏差の2群であっても、ある一定の値を超える*t*統計値が得られる率を求めることができる。すなわち、さまざまな仮説の下でどのような結果が得られるかを知ることができる。新しい関数の作成も含めて、さまざまな応用が可能と考えられる。また、連続変数だけでなく、率やリスク比、オッズ比などにも応用が可能である。

文献・資料

1. Machin D, Cambel M, Fayers P, Pinol A: Comparing independent groups for binary, ordered categorical and continuous data. In. Sample size tables for clinical studies. 2nd edition, pp.18-78, 1997, Blackwell Science, Oxford, UK.

あいみっくだより

新しい「国内医薬品安全性情報速報サービス」のご紹介

SafEty Information Literature in IMIC (SELIMIC)

（財）国際医学情報センター　安全性情報部長　**大下 信男**
安全性情報第一課長代理　**葉山 和美**

1. はじめに

SELIMICはGPMSPが実施された1994年に、医療業界からの要望を受けて開発された「国内医薬品副作用文献速報サービス（Side Effect Literature in IMIC; SELIMIC)」です。今般、SELIMICの情報の採択範囲を大幅に拡大するとともに検索システムを全面改修し、新しいSELIMICとして2010年4月からリリースを開始しました。

リニューアルされたSELIMICについて、その概要を紹介します。

2. 従来のSELIMIC

財団法人国際医学情報センター（以下IMIC）は図書館機能をもち、毎年、国内発行の医学薬学雑誌約1,300タイトルおよび学会・研究会の抄録集・プログラム約4,000件を継続的に入手しています。

SELIMICは、IMICが入手しているこれらの国内雑誌、抄録集・プログラム等に掲載されている全ての医薬品の副作用、相互作用、中毒・事故の情報を網羅した副作用文献速報データベースで、1994年以降、賛助会員のお客様には無償で、非会員のお客様には有償で検索利用を行うための認証をお届けしています。

従来のSELIMICの特徴は、医薬品名に直接関係する副作用、相互作用、中毒・事故が索引されていましたので、ノイズ情報が大変少ない情報源としてお客様に利用されてきました。このSELIMICは2010年3月でデータの更新を中止しましたが、1994年11月～2010年3月（約342,000件）のデータがOLD-SELIMICとして、IMICのホームページで公開されています。

3. SELIMICの全面改修

近年になり、薬事法の改正や海外の安全性規制の強化により、より広範な安全管理情報の収集が求められるようになり、また、一層迅速なデータ収載が求められるようになりました。

医薬品等の製造販売業者は、国内においては、製造販売後医薬品等の副作用・感染症の症例報告のために有害事象の収集を求められ、また、次の研究報告の報告が求められています。

1) 当該医薬品もしくは外国医薬品の副作用もしくはそれらの使用による感染症によりがんその他の重大な疾病、障害もしくは死亡が発生するおそれがあることを示す報告
2) 当該医薬品もしくは外国医薬品の副作用による症例もしくはそれらの使用による感染症の発生傾向が著しく変化したことを示す報告
3) 当該医薬品が承認を受けた効能もしくは効果を有しないことを示す報告

さらに、グローバル製品にあっては、欧州のガイドライン（Volume9A）により、有害事象の収集はもとより、有害事象発現の有無に関わらず妊婦・授乳婦への投与例、小児への投与例などいわゆるSpecial Situationsの集積が求められるところとなっています。

そのため、IMICは現行のSELIMICを全面的に改編することにより、より利便性の高いシステムを開発することとしました。新しいSELIMICは、国内のGVP基準はもとより、ICH E2Dや欧州のガイドライン（Volume9A）にも対応できるよう、情報の採択範囲を大幅に拡大し、検索システムの全面改修を行いました。

平成22年4月から新しいSELIMICのリリースを開始し、より迅速なデータアップに努めています。

新しいSELIMICは名称はそのまま存続しますが、名称の由来は次のように変更させていただきました。

日本名：国内医薬品安全性情報速報サービス
英語名：SafEty Information Literature in IMIC（SELIMIC）

		従来の採択基準	新しい採択基準（国内GVP）	新しい採択基準（グローバルGVP）
症例報告	副作用(ADR)	●	●	●
	有害事象(AE)	△	●	●
	感染症（医薬品に起因する）	●	●	●
	相互作用	●	●	●
	中毒・事故	●	●	●
	妊婦・授乳婦（有害事象発現例のみ）	●	●	●
研究報告	がんその他重大な疾病、傷害もしくは死亡が発生するおそれがあるもの		●	●
	副作用・感染症の発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向の著しい変化を示すもの		●	●
	有効性欠如/薬剤耐性（主題や結語に効能・効果が認められないことが明示されているもの）		●	●
	品質により、有害事象発現につながることが明示されているもの		●	●
	動物・*in vitro*（主題や結論に有害事象発現につながることが明示されているもの）		●	●
症例報告	妊婦・授乳婦投与例(有害事象の有無に関わらず)			●
	小児投与例(19歳未満、有害事象の有無に関わらず)			●
	無効症例（無効であることが主題、もしくは結論として明示されているもの）			●
	過量投与・乱用・誤用・医療過誤			●
	偽造薬・模造薬			●

4. SELIMICに付随したサービスについて

長年親しまれてきた「SELIMIC文献集」の発行は2010年3月をもって中止させていただきましたが、代わりに賛助会員のお客様には新しいSELIMICのweb検索を利用できるよう認証の無償提供をさせていただきました。

また、予め登録していただいた医薬品の情報のみを抽出して毎週あるいは隔週でお送りするSELIMC-Alert、Web-Alertのサービスは、情報がより強化された状態で継続され、お客様へのサービスの向上を目指します。

SELIMIC Alert	予め登録いただいた医薬品等の安全性情報を、毎週データシート（EXCELファイル）で報告します。漢方、医薬部外品、化粧品も対象とします。
SELIMIC Web Alert	予め登録いただいたOTC製品の安全性情報を隔週でデータシート（EXCELファイル）で報告します。商品名、成分名のどちらでも登録できます。
SELIMIC Web	非会員のお客様にはWeb検索を利用いただける認証を有償で提供します。

5. 新SELIMICの概要

新しいSELIMICの採択基準や索引方法等の概要を紹介します。

1） 対象誌

（財）国際医学情報センターが購入または入手している国内発行の医学薬学雑誌のうちの、約680誌および約4,000の学会・地方会の抄録集・プログラム

2） 情報区分・・採択する安全性情報(複数選択あり)

(1) 症例報告／研究報告
- 有害事象（AE：Adverse Event）
- 副作用（ADR：Adverse Drug Reaction）
- 感染症（医薬品等に起因）
- 相互作用
- 中毒・事故、過量投与・乱用・誤用、医療過誤（医薬品等に関わる）
- 妊婦・授乳婦投与例
- 小児（青少年を含む）投与例
- 無効（症例報告のみ）
- 偽造薬・模造薬

(2) 研究報告
- がんその他重大な疾病、障害もしくは死亡が発生するおそれがあることを示すもの
- 副作用・感染症の発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向の著しい変化を示すもの
- 有効性欠如/薬剤耐性（主題や結語に効能・効果が認められないことが明示されているもの)
- 品質により、有害事象の発現につながるおそれが明示されているもの
- 動物試験等において、臨床での有害事象発現につながることが明示されているもの

3) 医薬品区分・・・・対象成分

(1) 医療用医薬品
(2) 一般用医薬品（OTC）
(3) 漢方製剤・生薬製剤
(4) 薬効群（医療用医薬品で具体的な成分名が記載されていないが、薬効群として採択できるもの）
(5) 医薬部外品・化粧品（医薬部外品、化粧品と判

断できたもの）

4) 一般名の記載方法

(1) 医療用医薬品は、「医療用日本医薬品集」の見出し語に採用されている一般名・記載名に準拠した医薬品名を小文字アルファベットで記入する

(2) 一般用医薬品で商品名の記載がない場合、OTCの後に医薬品名を記載されているとおりに記入する。商品名の記載がある場合、OTCの後に商品名を文献に記載されている通りに記入し＊をつける

(3) 漢方、生薬はカタカナで記入する。「漢方薬」のみの記載の場合は、一般名：「漢方薬」とする

(4) 薬効群は、「薬効群」の後に続けて記載する
(例)「薬効群　SSRI」、「薬効群　TNF阻害剤」、「薬効群　β ブロッカー」など

(5) 医薬部外品・化粧品の一般名

・ 商品名の記載がある場合、商品名を文献に記載されている通りに記入し、＊をつける
・ 商品名の記載がない場合、医薬部外品・化粧品の種類が分かれば文献記載どおり索引
・ 有害事象を起こした成分が分かる場合、成分名およびその化粧品、医薬部外品名両方のデータを作成する。ただし、医薬部外品、化粧品の成分名は文献記載どおりとする

5) 商品名の記載方法

(1) 医療用医薬品の場合、商品名の記載がある場合、「医療用日本医薬品集」等の表記に基づき小文字のアルファベットで記入する

(2) 漢方薬の場合、商品名の記載がある場合、「医療用日本医薬品集」等の表記に基づきカタカナ表記する

(3) 会社名の記載がある場合は、会社名を括弧に入れて記入（「株式会社」は省く）

6) 投与経路(剤型)の記載方法

投与経路（剤型）の分類は下記の通り(抜粋)とする。また、文献に記載の無い場合は「記載なし」と表記する。

(1) 経口投与－散・末・細粒，顆粒，丸剤，錠剤，カプセル剤，懸濁剤，シロップ剤，液剤，その他

(2) 外用剤－軟膏，クリーム，ローション，液剤，吸入剤，貼付剤，坐剤（直腸），坐剤（膣），点眼剤，点鼻剤，点耳剤，スプレー剤，その他

(3) 注射剤－皮下，静注，動脈内，筋肉内，点滴，皮内、その他

(4) 局所

(5) その他

7) 文献区分

原著論文	著者のオリジナルである内容を著したもの。「目的、対象、方法、結果、考察、(結論)」又は「目的、症例、考察、(結論)」の内容で構成されているもの。図、表、写真、参考文献を含み、要旨、要約があるもの。臨床試験など。講演または会議録でも、原著的内容を有するもの。論文の簡略化された形式をとった記事(速報・短報)、学位論文を含む。
解説・総説	特定の分野や主題について、関連文献、資料に基づいて総括的に論評、解説した記事。総説記事・解説記事のうち、自験例の記載のある文献。
学会抄録	学会、研究会、検討会で発表された抄録及び要旨。会報。学会プログラムであっても、内容に関する記載が1行でもあれば抄録として取り扱う。
学会プログラム	学会で発表される演題と著者名、所属だけのもの
その他	以上で 分類できない座談会、Q&A、レター、症例検討会、原著論文の形式をとらない短報など 座談会：医療関係のトピックについて、2 人以上の対談形式で構成されている記事。例)ドクターサロン Q&A：質問と答えで構成された記事。「質疑応答」。 レター：手紙形式の記事。「編集者への手紙」「Letter to the editor」と記載されている記事。「著者からの返事」「Author's Reply」も含む。

*メタアナリシス・システマティックレビューの文献区分は内容により判断する。

8) 記事区分

症例報告	個別の症例についての記載があるもの
研究報告	集団に対する研究内容の記載があるもの。 基礎(動物・*in vitro*)試験を含む。 学会プログラムで詳細不明のため症例報告と判断できないものを含む。

9) 併用薬

(1) 併用薬はそれぞれの一般名等で情報を作成する

(2) 併用薬がない場合は「単独」、併用薬がある場合は「併用あり」と表示する

10) 投与対象区分(年齢区分)

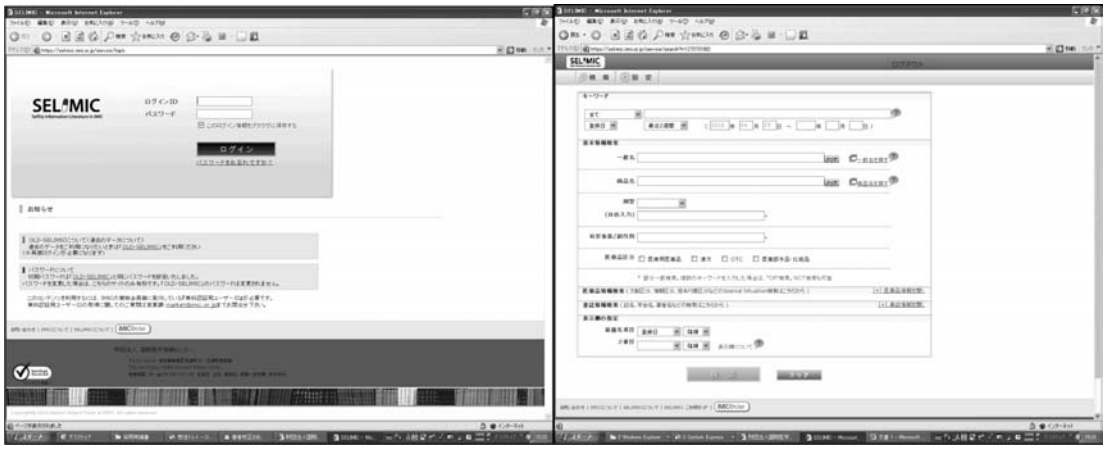
・ 胎児 在胎1週～出生
・ 小児 15歳未満、小児（年齢範囲不明）
　□新生児 生後1ヵ月未満
　□乳児 生後1ヵ月以上2歳未満
　□幼児 2歳以上6歳未満
　□児童 6歳以上13歳未満、小学生、学童
　□少年 13歳以上15歳未満、中学生
・ 青年 15歳以上19歳未満、高校生
・ 成人 19歳以上65歳未満、若年成人、中年
・ 高齢者 65歳以上
　□超高齢者 80歳以上
・ 妊婦
・ 授乳婦
・ 年齢不明 年齢範囲不明の場合

11) 言語区分

文献の本文の言語を選択する。(日本語、英語)

6. 新SELIMICの検索画面

検索方法は検索画面の「お問い合わせ SELIMIC ご利用ガイド」を参照ください。
https://selimic.imic.or.jp/service/login



参考資料

1) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会（編）, 電子的医薬品等副作用・感染症症例報告等作成の手引き-E2B/M2対応-, 医薬出版センター, 平成18年11月
2) 承認後の安全性情報の取扱い：緊急報告のための用語の定義と報告の基準について,, 食案発0328007号, 平成17年3月28日
3) VOLUME9A of The Rules Governing Medical Products in the European Union-Guidelines on Pharmacovigilance for Medical Products for Human Use-, September 2008

あいみっく図鑑

作・絵
A. K.

編集後記

■今年のGWは4月とは一変し好天に恵まれ、後半は初夏のような陽気となりました。今日はGW明け初日ですが、ついこの間の4月18日に雪を記録した事がまるで数年前の出来事であったかのような印象です、別に呆けたということではなく、今日もそれぐらいの好天だという意味ですが。今年の5月は、寒の戻りが気になる風薫る季節となりそうです。気温の寒暖の差は猫の目状態で体調管理がむずかしく、案の如く、突発的な暑さに油断をして少々気持ちの良い思い、といっても束の間冷気を浴びただけですが、をした結果、顫面風を引いてしまいました。昨年のこの時期は新型インフルへの対策で、未知との遭遇状態だったこともあり、右往左往の状態だったことを思い出します。マスコミが煽り、また職場閉鎖も視野に入れた対策を講じて置くようにという国からの要請もあり、強い危機感を持って仕事をしていました。しかしあの警戒がどういう経路をもって解除されたのか定かではありません。朝野を挙げて熱心に自衛に取り組んだ結果、新型ウイルスの封殺に成功した、というような起承転結の明確な物語ではなかったような気がします。市民の自衛策が嵩じて、生活が内向きになり、消費動向にマイナスの影響が出始めたので、当時の厚労相が、先月自民党を離党した方ですが、国民に対して、心配するには及ばない、もっと外出して金を使うようにと、経産相か経企庁長官のような発言をした事までは記憶にあるのですが、その後は有耶無耶です。結局、金の問題かよ、と腑に落ちなかったのですが、今となっては、あの発言で幕引きになったのだなと思わざるを得ません。まあ、腑に落ちないことの多い今日この頃ですが、自分の風邪を託つ程度で済んでいるのであれば世の中平穏無事ということで、読者の皆様も健康にはくれぐれもご留意なされてこの天候不順を凌いでいって、楽しいひと夏をお迎えください。

「あいみっく」編集委員会は次号から新たな陣容に替わります。ベテランの林が若手の加納と交代し、新たに編集が本職の杉本と新人の加賀美が加わります。フレッシュな感性が誌面に反映されることを狙っていますが、ジャッジは読者の皆様にお願いするしかありません。どうぞ宜しくお願いいたします。（編集長）

■「藤の花を見に行きたい」と言う母を連れて藤の名所「足利市フラワーパーク」へ日帰りで行ってきました。ゴールデンウィーク中日の渋滞にはまり、往路は4時間かかりました。昼過ぎに現地に着くと全国から来たと思われる観光バスがずらり。園内に入ると、ディズニーランドか？というくらいの混雑ぶりで驚きました。藤の花見、というのはちょっとマイナーなのではないかと思っていたのですが、今回ここに来て、皆さん藤の花がお好きなのね、やっぱり日本人ですね〜と嬉しくなりました。母は幼い頃日本舞踊を習っており発表会で藤娘を演じたらしいのです。その幼い頃に日舞で培われたセンスでしょうか、昔から花は藤、色は藤色、が一番好きといいます。ここまで藤が好きなら「藤原」とか「藤井」とか藤がついたヒトと結婚すればよかったのにね、とも思ったりしました（お父さん、ごめんなさい）。今年の春はいつになく寒かったせいか、例年なら満開になるはずの5月初旬でも、あいにくの五分咲き程度でしたが、薄紅色の藤、八重の藤と様々な種類を楽しむことができました。当日は快晴でしたが、しっとりとした藤の花を楽しむなら雨の日に訪れるのも良いのではと思います。4月は桜の花見、5月は藤の花見、となりましたので、この調子で6月は蓼科のイングリッシュガーデンへバラを見にいこうかな、なんて思っているこのごろです。（カピバラ）

■私が“あいみっく”の編集委員になったのはどうやら2000年らしい。10年も委員をやったのに何だか実感がないのは、ほとんど

編集事務局のスタッフに任せっきりで、自分から行動しなかったからであろう。ただ、一度だけ、少々頑張った覚えがあるのは2006年から2007年にかけて、“あいみっく”がリニューアルした時期だ。自分たちでテーマを決めて、先生方にアポイントを取り、直接出向いて、執筆を依頼させていただいた経験は、今では大変貴重な財産になっている。その時新しく取り入れた「この人この研究」では文章に先生のお人柄が出ているし、4コマ漫画を入れることも当時は画期的？！であった。そんな経験が出来る編集委員は今や財団職員が最も参加したい委員会であり、希望者が多すぎて順番待ちの状況？・・・となるように新委員に大いに期待したい。かくして私は、心置きなく神宮球場へと足を運び、カクテルライト＆ビールという至福のひと時を味わうのであった・・・今シーズンはジャイアンツに対して、タイガース、ドラゴンズ、ベイスターズ（カープファン、スワローズファンのみなさまゴメンナサイ）の包囲網が楽しみです。読者の皆様、編集委員の皆様、長い間ありがとうございました。（T.H.）

■若々しい鮮やかな緑がまぶしいこの季節が好きです。花に囲まれる4月もいいですが、緑がきれいな5月がまた好きです。何もかもが新しく芽吹く春、このあいみっく編集委員も変わります。読者の皆様、新体制になりましても読み応えのある誌面作りに励みますので、これからもどうぞ宜しくお願いいたします。長い間あいみっくに力を尽くされたHさま、ありがとうございました。さてさて私事ですが、娘がこの春「年少」クラスに進級しました。6年間の保育園生活も折り返し地点、早いものです。子供はどんどん成長する一方で、年齢だけは一人前に重ねていくのに何も変わらないダメ母。頼りない母を見て自分がしっかりしなくてはと思うのか、随分頼りになる娘です。その娘と同学年の男の子の母である同期の職員が、このGWに第二子を無事出産（おめでとう！）。また来月にもIMIC職員内で出産が続く予定です。赤ちゃんや妊婦さんを見ているだけで幸せな気持ちになります。私自身もゆっくり一歩ずつでも成長したいなと思います。（ダメ母）

■突然ですが、義肢と義歯、どちらも「ぎし」と読みますが、これらの言葉からどのような印象をもたれるでしょうか。いずれも失った身体の一部を補うものですが、なじみのない言葉かもしれませんので、義肢、義歯をそれぞれ義手・義足、入れ歯と置き換えればいかがでしょうか。左右二本しかない手足と比べて、歯は一般的に成人では三十本前後ありますから、義肢と義歯それぞれの言葉から感じる深刻さは異なるのではないでしょうか。しかし、歯は食物を美味しくいただくのに欠かせないものであり、また、食物の消化を助けて栄養摂取にも重要な役目を担っており、歯は健康の源とも言えそうです。なぜこのような突拍子もない話を始めたかと申しますと、先日、自分の歯が抜け落ちる夢をみたからですが、八十歳で自分の歯が二十本以上残っている人は自立度が高いという疫学調査データもあるそうで、健やかに老いるという私の目標は、まず口の中の健康から始めてみようと思います。（あまのじゃく）

（財）国際医学情報センター　サービスのご案内

（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。

Pharmacovigilance

■ 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改正薬事法対応の市販後安全性情報サービス。

■ SELIMIC Web
SELIMIC　Webは、医薬学術誌の採択範囲を国内最大級にカバーする医薬品副作用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。

■ SELIMIC-Alert（国内医薬品副作用速報サービス）
医薬品の安全性に関する国内文献を速報（文献複写）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
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。

Document Supply & Literature Search

■ 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。

Translation & Revision

■ 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。

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。

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。

■ 抄録作成・検索語（キーワード）付与サービス
各言語から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」「患者向け医薬品ガイド」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、学会誌編集などのサポートを承ります。

■ 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

■ SELMIC国内医薬品副作用文献集（隔週）
医薬品の安全性に関する国内情報です。賛助会員のお客様は、内容をこのホームページで検索することが可能です（無料認証を配付しています）。

■ 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。

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
渉　　外 :03-5361-7094
大阪分室 :06-6203-6646