あいみっく

32(2) 2011

CONTENTS

Editorial
医療における「惑溺」とシステムイノベーション …… 門田守人 24(1)

年間シリーズ　再生医療
眼科における再生医療 …… 羽藤 晋、榛村 重人、坪田 一男 25 (2)

医学統計学シリーズ　第17回
感度・特異度のモンテカルロシミュレーション …… 森實敏夫 29 (8)

連載　論文発表の倫理⑫
医中誌Webから見た撤回論文 …… 山崎茂明 36(13)

「この人・この研究」
第12回　高柳　広先生 …… 39(16)

IMICだより …… 43(20)

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

表紙写真

紫陽花が終わると、大好きな夏がやってきます。でも今年は「さっぱりわかんねえ、誰のため、狭い日本のサマータイム・ブルース」（ by 忌野清志郎　サマータイム・ブルース）になってしまいましたよ。

あいみっく Vol.32-2

発行日　2011年6月1日

発行人　戸山　芳昭

編集人　「あいみっく」編集委員会　編集長　加藤 均
糸川 麻由、加納 亮一、杉本 京子、田子 智香子、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

医療における「惑溺」とシステムイノベーション

大阪大学　理事・副学長　門田 守人

近年の医学・医療の進歩には目覚ましいものがある。医療技術そのもののみならず医療機器さらには周辺機器などの急速な進歩とも相まって、医療の内容は大きく変わってきている。その結果として、治療成績も飛躍的に向上していることも周知の通りである。同時に、医学・医療の進歩は医療の専門性を高め、それぞれの領域の細分化を益々進める結果となっている。一方で、医療を取り巻く種々の課題が浮き彫りにされてきたことも事実である。医師の地域格差・診療科格差などの医師の偏在、その結果、特定の診療科の閉鎖や病院の閉鎖まで進展し、さらに医療難民や患者のたらい回し問題が生じるなど、まさに地域医療の崩壊が顕在化してきた。しかし、残念ながら未だにその解決の兆しは見えていないと言っても過言ではあるまい。例えば、医師不足の問題についても、厚生労働省は永年医師の偏在は認めていても医師の絶対数の不足は否定していたが、急遽医師不足を認め、一気に医師数を1.5倍にする方針などを示した。そしてその解消のために、医学部の新設などについても議論が始まっている。また、政府はライフイノベーションによる健康大国戦略を打ち出しているが、これらの政策で果たして我が国の医療の再生が可能であろうか。医師数の問題を例にとっても、本当に医師数の不足が今の我が国の問題であろうか。逆に、医学部を新設して医学部定員を増加することによって、現在の医療危機が解決するであろうか。残念ながら、否と言わざるを得ない。その理由は、現在顕在化しているそれぞれの医療問題の原因は複合的で、医師が不足しているからそれを補うというような対症療法で解決するような単純なものではないからである。

医学・医療が大きく進歩していることは前述の通りであるが、その医療が実際に実施されている各医療施設あるいは医療体制はどうであろうか。地域における診療所、中小病院、特定機能病院等の大病院の機能やそのあり方、更に全体の配置を見ても、すべて医療が大きく変化する前の体制そのままである。すなわち、医療の内容と医療体制がマッチしないままに今日に至っているのである。言い換えるならば、医療の技術的イノベーションに比して、その受け皿になるはずの医療のシステムイノベーションは何ら進まず、技術革新と制度革新の乖離が深まり、結果として医療の崩壊の形となって表われていると言えるのではないか。問題は、政界や医療界を含め我々国民全体が医療問題の深刻化を知りながら、古い硬直化した医療体制を看過していることである。

最近、丸山眞男の「福沢諭吉の哲学」を読んだ。その中には、「惑溺」からの解放という言葉が頻繁に出てくる。その中に、

> 固定的価値基準への依存が「惑溺」の深さに、之に対して、価値判断を不断に流動化する心構えが主体性の強さ（独立の気象）にそれぞれ比例するとしても、そうした人間精神のあり方は福沢において決して単に個人的な素質や、国民性の問題ではなくして、時代時代における社会的雰囲気（気風）に帰せられるべき問題であった。換言すれば、固定した閉鎖的な社会関係に置かれた意識は自ら「惑溺」に陥り、動態的な、また開放的な社会関係にはぐくまれた精神は自ら捉われざる闊達さを帯びる。（中略）それらは人間の作ったものでありながら恰も自然的存在であるかのように人間を繋縛する。かくしてそこでは価値基準がそうした伝統や習慣によってあらかじめ与えられ、それが社会の成員に画一的に通用する。人々の思考様式は自ら類型的となりパースペクティブも固定するのは当然である。福沢は単に価値判断の絶対化という問題にとどまらず凡そ一定の実践的目的に仕えるべき事物や制度が、漸次伝統によって、本来の目的から離れて絶対化せられるところ、つまり手段の自己目的化傾向のうちに広く惑溺現象を見いだした。

の下りがある。確かに、改めて振り返ってみると、我々は、終戦から立ち直った頃から定着している我が国の医学教育や医療制度そのものに完全になれてしまい、当然の制度というように固定的に思いこんでしまっているのではないか。制度は常に動態的で、その時その時、時代の要請に応じて変わって行かなければならない。

この本を読みながら、今我々が医療危機打開のためにしなければならないことは、漫然と受け入れてきている我が国の医療体制そのものを、一旦そこから離れて抜本的に見直すことではないかと強く感じた。これが福沢諭吉の言う「惑溺」からの解放を意味するのではないだろうか。

シリーズ 再生医療

眼科における再生医療

羽藤 晋、榛村 重人、坪田 一男

慶應義塾大学医学部眼科学教室

はじめに

本邦における近年の眼科医療は、最も再生医療の臨床応用が実現されてきている分野である。とくに角膜上皮の分野においては手術的アプローチの容易さもあって、幹細胞移植がすでに実現されているし、角膜実質、内皮の再生医療についても臨床応用にむけた進歩がめざましい。また、網膜の再生医療についても新しい知見が続々と得られている。本稿では眼科における再生医療の現況を概説したい。

1．角膜の再生医療

1-1. 角膜上皮の再生医療

角膜は皮膚などと同様に移植がしやすく、経過が直接観察できるという点で再生医療に適した組織である。一方で、角膜は上皮、実質、および内皮の3層により構成され、それらの層はいずれも透明で血管を必要としない特殊な構造をしており、ほとんどの組織再生でみられる血管の再構築や線維芽細胞による組織補填は、角膜ではむしろ脂肪沈着や瘢痕形成による混濁の原因となる。このように、機能的な角膜を再生するには、過度な創傷治癒過程を制御しなければならない。

角膜上皮は角膜周辺の輪部に存在する幹細胞から供給された後、徐々に中心へ向かって進行し、最終的には表面から脱落する[1]。一つの細胞が幹細胞から分裂して脱落するまでかかる時間は数週間と言われており、角膜移植をしてもおおよそ半年で上皮はすべてホスト由来の上皮に入れ替わる。

スティーブンスジョンソン症候群、眼類天疱瘡や角膜化学傷・熱傷などの重傷疾患では角膜上皮幹細胞を含む輪部も広範囲に障害されるため、長年治療が不可能であった。1980年代になって、健眼の幹細胞を含む輪部組織を、幹細胞不全に陥った患眼に移植する角膜輪部移植が報告された（Fig.1）[2]。自家移植では当然拒絶反応は認められず、熱傷や、化学傷の症例で片眼が健常な症例が良い適応となる。両眼とも幹細胞不全を来した症例では、ドナー角膜由来の輪部移植を行う術式が1990年代に入ってから普及した[3]。

しかし、移植した幹細胞から増殖する上皮細胞による創傷治癒が遅くなると炎症が悪化し、それによってさらに上皮化が得られないという悪循環に陥る場合が

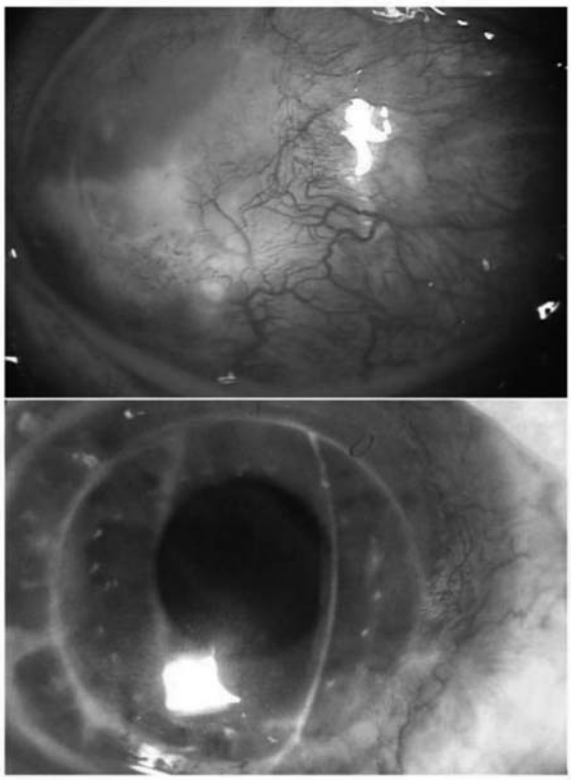

Fig1．上: 眼類天疱瘡。角膜輪部上皮の幹細胞疲弊により、角膜全面に血管をともなう結膜上皮が侵入した状態。下:角膜輪部幹細胞移植を併用した角膜移植術後1年の状態。角膜中央部は角膜上皮で覆われ、透明性が維持されている

ある。最悪な場合は、貴重な自己組織が無駄になることもある。そこで限られた組織で広い範囲を被覆するために、組織工学的技術によって、あらかじめ上皮をシート状に培養した再生角膜を用いる方法が開発された（Fig. 2）。

培養上皮シートを作成する技術として最初に普及したのは羊膜をキャリアーとして用いる方法で、今では最も普及している方法である[4-6]。羊膜には厚い基底膜があり、IV型、V型コラーゲンとラミニンを豊富に含むため、上皮細胞の接着・遊走に適している。羊膜は代用基底膜になるという利点はあるが、羊膜そのものは半透明であり、視機能的には十分とは言えない。そこで最近は、羊膜を用いず、温度応答性ポリマーを用いたキャリアー・フリーの培養上皮シート移植や[7,8]、フィブリンを基材として培養シートを作成し、移植時にフィブリンを融解する方法も報告されている[9]。

培養上皮移植は少量の細胞で大きな移植片が作成できる利点がある一方で、改善しなければならない問題もある。現在の培養方法では培養液に血清を添加する必要があるのだが、ウシ血清ではプリオンによる汚染が絶対ないという保障はなく、臨床サンプルに使用すべきでないという意見もある。将来的に無血清培地での培養上皮シート作成を目指した研究が進行中である。

1-2. 角膜実質・内皮の再生医療

角膜実質は神経提由来の角膜実質細胞と、骨髄由来の抗原提示細胞によって構成される。実質幹細胞の研究は上皮幹細胞ほど発展しておらず、未だに報告は限られている。近年、マウス角膜実質より幹細胞の特徴をもつ角膜実質幹細胞（Cornea-derived progenitors: COPs）の分離が成功した[10]。神経堤由来であるこの幹細胞は、単一細胞からも同様なsphereを形成するclonal growthを示すこと、分化誘導培地を用いることで神経細胞、脂肪細胞などにも分化する能力を持っていることが確認されている。将来的にはCOPsを利用した、培養細胞からの角膜実質組織の構築へと発展することが期待される。また、角膜実質は透明かつ約500μmの厚みのある組織であり、再生医療の技術でえられた細胞を移植可能な代用実質へ組織構築するための様々なscaffoldの開発も行われている。

角膜内皮細胞も実質細胞と同様に神経堤由来であり、ヒトでは生後の増殖能は非常に限られている。角膜内皮障害の進行は、角膜実質と上皮の浮腫を来す水疱性角膜症となり、これは角膜移植適応例の半数強をしめている。かねてから水疱性角膜症に対する再生医療として、培養した角膜内皮を移植する培養角膜内皮移植が研究されているが、ヒト角膜内皮細胞は増殖させることが難しいのが大きな課題となっている。さらに、

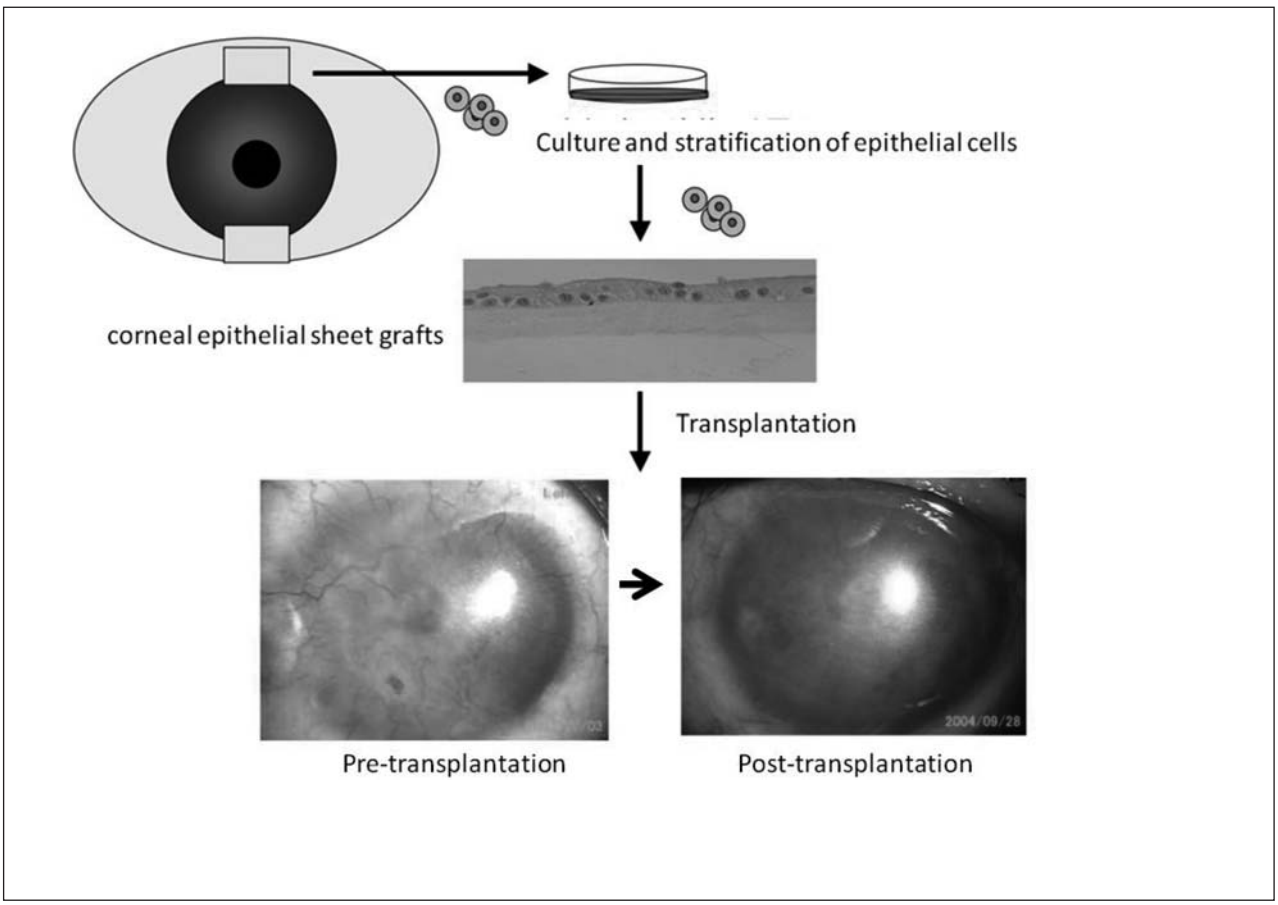

Fig2．自己角膜輪部上皮幹細胞からの培養角膜上皮シート移植術のシェーマ

内皮細胞の培養や幹細胞からの誘導で得られた組織が角膜内皮として臨床応用できるためには、Na,K-ATPase,carbonic anhydraseなど角膜内皮の機能に必要な因子が発現し、かつ、角膜の透明性十分に維持できるだけの機能を発揮しなければならないこともハードルの一つである。角膜実質細胞も角膜内皮細胞も神経堤細胞由来であることから、前述のCOPsを内皮細胞に分化させ培養内皮移植に応用する試みや、Rho-kinase inhibitor (ROCKI)を用いて培養内皮細胞移植の接着・増殖効率を改善させる試みなどが近年行われている。

2．網膜の再生医療

網膜は中枢神経の一部であり、網膜神経細胞の変性疾患に対しては神経保護因子の投与など試みられてはいるものの、根本的な治療方法はない。本邦での中途失明は緑内障（第一位）、糖尿病性網膜症（第二位）、網膜色素変性症（第三位）、加齢黄斑変性症（第四位）と網膜疾患が上位を占めている。近年、脳や脊髄を含む中枢神経系の幹細胞に関する研究が進んだことにより、網膜疾患においても再生医療によるあたらしい治療法の開発が期待されている。しかし現時点においては、角膜に比較し網膜疾患への再生医療の試みはまだ臨床応用には遠い状況である。

網膜は、それぞれ一層の神経上皮細胞に由来する神経網膜と網膜色素上皮（RPE）、さらに神経網膜内の血管から構成される。神経網膜は、共通の網膜前駆細胞から分裂、分化した6種類の神経細胞と1種類のグリア細胞が、規則正しく神経ネットワークを形成したものである。また、RPEは神経網膜の外層に接して存在する立方単層上皮細胞であり、視細胞の外節の処理、視物質の代謝と補充、網膜―血流関門としての機能など視細胞が正常に機能するために重要な働きをしている。視機能を直接司るのは神経網膜であるが、網膜色素変性症や加齢黄斑変性症などでは、網膜色素上皮の機能障害が神経網膜の悪化を進行させている。

網膜の再生医療のストラテジーは2つにわけることができる。1つは、組織内在性の幹細胞様細胞を賦活化し、増殖・分化させる方法である。内在性幹細胞を利用した再生治療は、遺伝子型は患者本人のものが踏襲されるため根治的な治療にはならないという欠点はあるものの、経過の長い網膜色素変性症などの疾患において網膜機能を延命できれば十分な臨床価値はあるかもしれない。

もう1つは他の細胞ソースから分化させた神経網膜やRPEを、病変部に移植する方法である。細胞ソースとしては、Alloの成人RPEや胎児RPEのヒトへの移植の報告も出ているが[11]、本邦では倫理的に胎児網膜の移植治療への利用は認められておらず、これに代わる細胞ソー

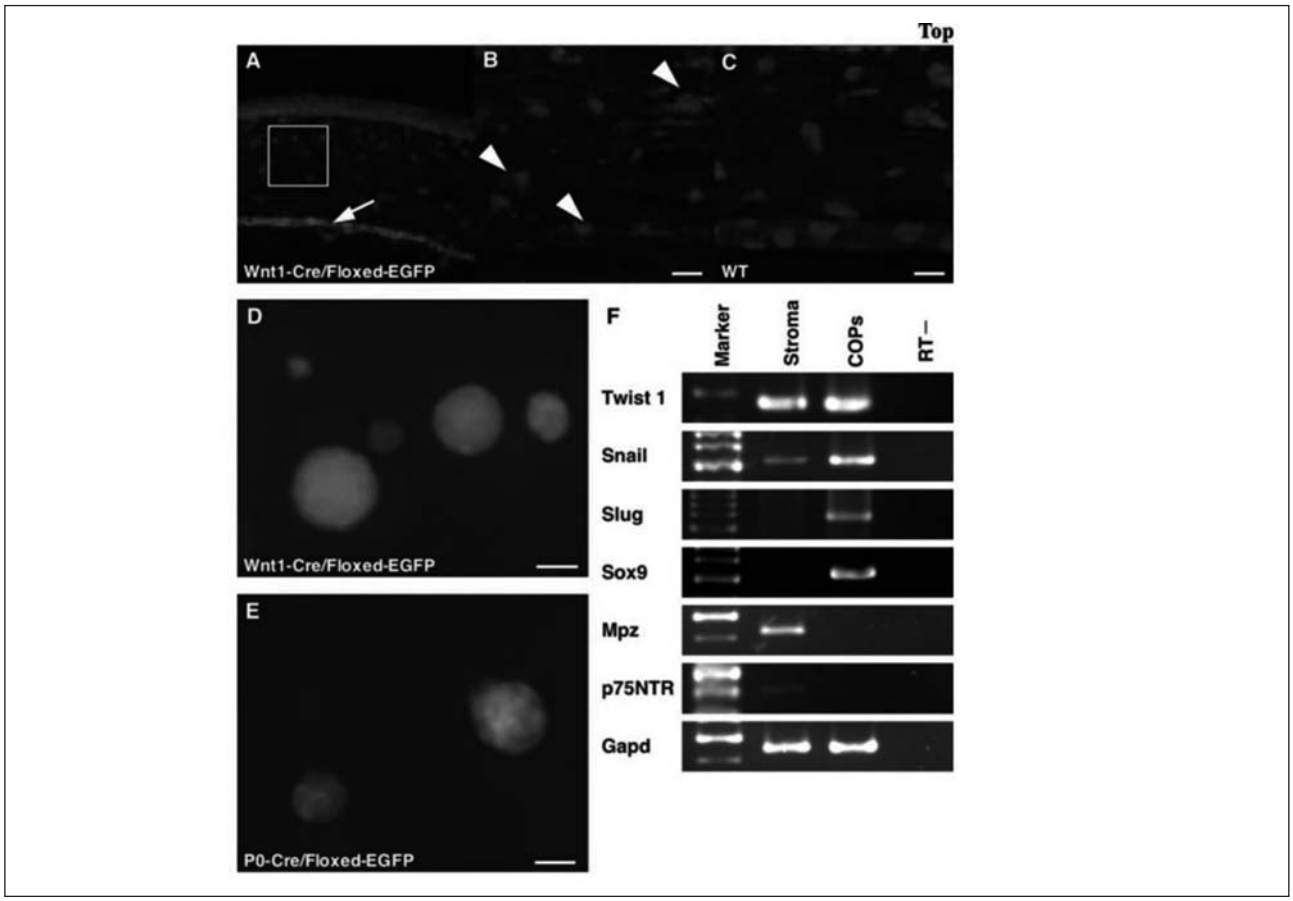

Fig3．マウス角膜実質から分離された角膜実質幹細胞（Cornea-derived progenitors: COPs）。神経堤由来であることを示すマーカー（*twist*、*snail*、*slug*、*Sox9*）を発現している。Yoshida S, Shimmura S, Nagoshi N, et al. *Stem cells* 2006;24:2714-2722.より転載

スが必要である。RPEの代替として採取の容易な虹彩色素上皮を用いる方法も報告されている[12]。また、少なくともES細胞からは神経網膜、RPEのいずれもが誘導可能となっており[13,14]、iPS細胞からも近い将来誘導が期待される。ただし神経網膜を再生するには複雑なシナプスネットワークを構築しなければならないというハードルがあるので、臨床応用としては、RPEの移植のほうがより実現に近い可能性もある。現在、網膜色素変性症、加齢黄斑変性症などの疾患にRPEの懸濁液あるいは細胞シートを移植することで、神経網膜の委縮を防ぐ試みが国内外で報告されてきつつある。また、RPE細胞シートを網膜下に移植するための手術用のデバイスも開発されてきている。

3．おわりに

角膜は体内において数十年以上透明性を維持する必要があり、そのためには細胞を支持するマテリアルの開発や、移植した細胞の機能維持など、まだまだ解決しなければならない課題が残っているが、角膜の全層の再生治療が確立できれば、本邦におけるドナー不足の問題を根本的に解決できる。網膜の変性疾患は本邦における中途失明の大きな割合をしめており、再生医療による新しい治療の開発は社会的に期待が高い。それにはまだ越えなければならないハードルが多いが、研究は着実に進んでいるので今後の展開に期待したい。

文献

1) Thoft RA, Friend J. The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:1442-1443.
2) Kenyon KR, Tseng SC. Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders. *Ophthalmology* 1989;96:709-722; discussion 722-703.
3) Tsubota K, et al. Treatment of severe ocular-surface disorders with corneal epithelial stem-cell transplantation. *N Engl J Med.*
4) Pellegrini G, Traverso CE, Franzi AT, Zingirian M, Cancedda R, De Luca M. Long-term restoration of damaged corneal surfaces with autologous cultivated corneal epithelium. *Lancet* 1997;349: 990-993.
5) Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, Sotozono C, Kinoshita S. Cultivated corneal epithelial transplantation for ocular surface reconstruction in acute phase of Stevens-Johnson syndrome. *Arch Ophthalmol* 2001;119:298-300.
6) Shimazaki J, Aiba M, Goto E, Kato N, Shimmura S, Tsubota K. Transplantation of human limbal epithelium cultivated on amniotic membrane for the treatment of severe ocular surface disorders. *Ophthalmology* 2002;109:1285-1290.
7) Nishida K, et al. Functional bioengineered corneal epithelial sheet grafts from corneal stem cells expanded ex vivo on a temperature-responsive cell culture surface. *Transplantation* 2004;77:379-385.
8) Nishida K, et al. Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium. *N Engl J Med* 2004;351:1187-1196.
9) Higa K, et al. Proliferation and Differentiation of Transplantable Rabbit Epithelial Sheets Engineered with or without an Amniotic Membrane Carrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:597-604.
10) Yoshida S, et al. Isolation of multipotent neural crest-derived stem cells from the adult mouse cornea. *Stem Cells*. 2006;24(12): 2714-22.
11) Seiler MJ, Aramant RB. Transplantation of neuroblastic progenitor cells as a sheet preserves and restores retinal function. *Semin Ophthalmol*. 2005 Jan-Mar;20(1):31-42.
12) Abe T, et al. Iris pigment epithelial cell transplantation for degenerative retinal diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2007 May; 26(3):302-21. Epub 2007 Jan 17.
13) Yue F, et al. Differentiation of primate ES cells into retinal cells induced by ES cell-derived pigmented cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 Apr 16;394(4):877-83. Epub 2010 Mar 4.
14) Haruta M, et al. In vitro and *in vivo* characterization of pigment epithelial cells differentiated from primate embryonic stem cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Mar;45(3):1020-5.

シリーズ　第17回

感度・特異度のモンテカルロシミュレーション

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

診断を付けるプロセスとベイズの定理

診断を付ける方法として、1. Analytical approachと2. Non-analytical approachがある[1)]。前者では、予備的な情報から診断仮説を立て、詳細な病歴、診察所見、検査所見、データ解析からこれらの仮説を反証あるいは証明していく。仮説演繹推論法 Hypothetical deductive reasoningとも呼ばれる。後者では、症状、徴候、検査結果、危険因子、疫学的考察からなるパターン認識により、疾患スクリプトの形にまとめて、診断する。こちらは、直感的な判断が主となる。初心者は単純なAnalytical approachを用い、エキスパートは状況に応じて、Analytical approachとNon-analytical approachを使い分け、あるいは両方を使いながら、正しい診断を見つけようとする。

Analytical approachでは、事前確率を設定し、症状や検査の感度と特異度に基づいて、事後確率を計算するプロセスが重要である。これは、ベイズの定理に基づいた計算である。なお、感度は疾患がある場合の真陽性率、特異度は疾患が無い場合の、真陰性率である。多くの場合、問診、診察の後、疾患を想定し、その事前確率を設定し、想定される疾患で陽性率すなわち感度の高い検査を選択し、検査結果が出た時点で、ベイズの定理に従って、事後確率を計算する。ある疾患であるという仮説Hが正しい確率をP(H)、そのようなデータを得る確率をP(D)、その仮説が正しい場合にそのようなデータを得る確率をP(D|H)、そのようなデータを得た場合にその仮説が正しい確率をP(H|D)で表すと、次の式が成立する：

$$P(H|D)=\frac{P(D|H)P(H)}{P(D)}$$

ここで、そのようなデータを得ると言う意味は、検査が陽性あるいは陰性の結果を得るという意味である。また、さまざまな症状や検査結果のクラスターと考えてもよいが、その場合のP(D|H)のデータは、十分研究されておらず、ほとんど提供されていないのが現状である。P(D|H)は、Hがある疾患であるという仮説であれば、データDが、検査結果が陽性であれば、いわゆる感度に相当する値であり、検査結果が陰性であれば1-感度、すなわち偽陰性率に相当する値となる。いずれも、その仮説が正しい場合、すなわち、患者が想定する疾患に罹患している場合、そのようなデータを得る確率である。結果が陽性でも陰性でも同じであり、さまざまな症状や検査結果のクラスターであってもそのようなデータを得る確率であり、同じ考え方であることに注目してほしい。また、P(D|H)は、Hがある疾患でないという仮説であれば、1-特異度に相当し、もしデータDが、検査結果が陰性の場合であれば、特異度に相当する。また、P(H|D)は、Hが疾患であるという仮説の場合、一般には、検査結果が陽性の場合の事後確率を陽性的中率と呼んでいる。また、Hが疾患でないという仮説の場合、検査結果が陰性の場合の事後確率を陰性的中率と呼んでいる。さらに、Hが疾患であるという仮説の場合、1-陽性的中率は結果が陽性の場合に疾患でない確率になり、Hが疾患でないという仮説の場合、1-陰性的中率は結果が陰性の場合に疾患である確率になる。

また、疾患があるなしの2つの場合だけでなく、3つ以上の疾患状態を考えても同じ原理が適用可能である。たとえば、健康であるという仮説をH_0、疾患1に罹患している仮説をH_1、疾患2に罹患しているという仮説をH_2とした場合、$P(H_0) + P(H_1) + P(H_2) = 1$となり、$P(H_0|D) + P(H_1|D) + P(H_2|D) = 1$となる。また、$P(D) = P(D|H_0)\,P(H_0) + P(D|H_1)\,P(H_1) + P(D|H_2)\,P(H_2)$となる。そして、データDを得た後の、それぞれの仮説が正しい確率は、すなわち事後確率は、それぞれの事前確率にそれぞれの陽性率＝そのようなデータを得る確率を掛け算した値、すなわち、$P(D|H_i)\,P(H_i)$、これを同時確率joint probabilityと呼ぶが、その合計値に占める、それぞれの同時確率に相当する。

0からnまでの疾患状態を考える場合であれば、データDを得た際の、k番目の疾患の事後確率は、次の式で

表すことができる：

$$P(H_k|D)=\frac{P(D|H_k)P(H_k)}{\sum_{i=0}^{n}P(H|D_i)P(H_i)}$$

感度・特異度とは

感度は疾患がある場合の真陽性率、特異度は疾患が無い場合の、真陰性率であるが、この考え方は、診断を疾患ある・なしの二分変数として表す場合の考え方である。もう一つの考え方は、それぞれの疾患における、陽性率すなわち上記の$P(D|H_i)$で考える方法である。すなわち、ある疾患状態における陽性率で考える方法である。二分変数での考え方もこの考え方に包括され、その中の特殊な例と言える。すなわち、"疾患が無い場合の陰性率"＝特異度＝"1-疾患が無い場合の陽性率"であるから、特異度という用語は、診断を疾患ある・なしの二分変数として表す場合にのみ使用できると言える。

さて、3つの疾患状態を診断する場合を考えてみよう。健康であるをH_0、疾患1であるをH_1、疾患2であるをH_2とする。ある検査の陽性率を$P(D|H_0) = 0.05$、$P(D|H_1) = 0.9$、$P(D|H_2) = 0.1$とする。すなわち、疾患1で非常に感度が高い検査である。通常、事前確率が最も高い疾患で陽性率の高い検査が選択される。

検査を実施する前に、それぞれの事前確率を、$P(H_0) = 0.05$、$P(H_1) = 0.6$、$P(H_2) = 0.35$に設定したとする。

検査結果が陽性であった場合の事後確率、すなわち陽性的中率は次のようになる：

$P(H_0|D) = 0.05\times0.05/(0.05\times0.05 + 0.9\times0.6 + 0.1\times0.35) = 0.04329$

$P(H_1|D) = 0.9\times0.6/(0.05\times0.05 + 0.9\times0.6 + 0.1\times0.35) = 0.9351$

$P(H_2|D) = 0.1\times0.35/(0.05\times0.05 + 0.9\times0.6 + 0.1\times0.35) = 0.0606$

したがって、疾患1である確率が最も高くなることがわかる。

さて、もし陰性の結果が得られた場合の事後確率、すなわちそれぞれの疾患である確率はどうなるであろうか。データDが陰性の結果を得たということであるから、$P(D|H_0) = 1-0.05 = 0.95$、$P(D|H_1) = 1-0.9 = 0.1$、$P(D|H_2) = 1-0.1 = 0.9$、すなわち1から陽性率を引き算した値となる。したがって、事後確率は上記の場合とまったく同じ計算であり：

$P(H_0|D) = 0.95\times0.05/(0.95\times0.05 + 0.1\times0.6 + 0.9\times0.35) = 0.04225$

$P(H_1|D) = 0.1\times0.6/(0.95\times0.05 + 0.1\times0.6 + 0.9\times0.35) = 0.1124$

$P(H_2|D) = 0.9\times0.35/(0.95\times0.05 + 0.1\times0.6 + 0.9\times0.35) = 0.7456$

結果として、疾患2である確率が最も高くなる。先に述べた、$P(D|H)$は、Hが疾患であるという仮説の場合、データDが、検査結果が陽性であれば、いわゆる感度に相当する値であり、検査結果が陰性であれば1-感度、すなわち偽陰性率に相当する値となる。いずれも、その仮説が正しい場合、すなわち、患者が想定する疾患に罹患している場合、そのようなデータを得る確率であるという意味が理解されたであろうか。また、ベイズの定理の適用は結果が陽性の場合と全く同じである。

さて、検査の陽性率、$P(D|H_0) = 0.05$、$P(D|H_1) = 0.9$、$P(D|H_2) = 0.1$という値はどのようにして得られるか考えてみよう。実は、これはサンプルの値に基づく母集団の推定値であり、真の値ではない。何らかの診断法を至適基準 Gold standardあるいは参照基準 Reference standardとして診断を付けた患者群でその検査を実施し、得られた陽性率である。したがって、サンプルサイズが小さい場合には、かなりの誤差を伴ってくる。それが事後確率にどのように影響するかを、Rを用いて、モンテカルロシミュレーションで確認してみよう[2)]。

Rによるモンテカルロシミュレーション

まず、真の陽性率が0.9の場合、サンプルサイズが20、50、100、200の場合、サンプルの陽性率の分布を見てみよう。二項分布に従う変数のランダムサンプルを生成するrbinom(サンプル数, 試行回数, 率)を用いる。試行回数にサンプルサイズの値、率に真の陽性率の値を代入する。サンプル数は繰り返す回数を代入するが、今回は10,000にしてみる。なお、この関数は成功回数を返す関数なので、率に直すには、サンプルサイズの値で割り算をする。そうすることによって、任意の変数（下の例では、samprate20など）に10,000個の率の値がベクトルとして格納される。

まず、サンプルサイズ20の場合：

```
> pr = 0.9
> sampsize = 20
> cyc = 10000                    #1万回繰り返す
> samprate20=rbinom(cyc, sampsize, pr)/sampsize
> hist(samprate20)
```

同様にsampsizeの値を変えて同じ様にスクリプトを実行した結果のヒストグラムを図1示す。

```
> sampsize = 50
> samprate50=rbinom(cyc, sampsize, pr)/sampsize
> hist(samprate50)
> sampsize = 100
> samprate100=rbinom(cyc,sampsize, pr)/sampsize
> hist(samprate100)
> sampsize = 200
> samprate200=rbinom(cyc,sampsize, pr)/sampsize
> hist(samprate200)
```

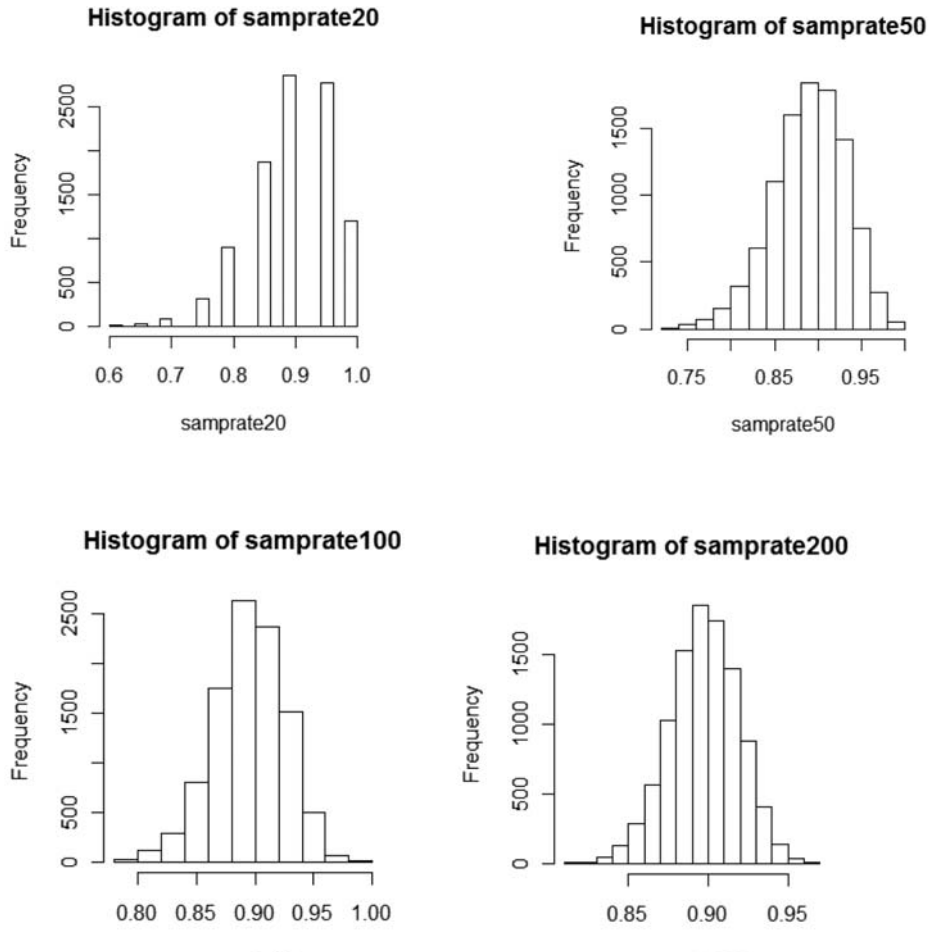

図1．さまざまなサンプルサイズ場合の陽性率の分布。サンプルサイズが大きいほど狭い範囲に分布する

いずれの場合も、これらの分布の平均値は0.9となり、中央値もほぼ0.9となる。たとえば、サンプルサイズ100の場合は次のようになった：

```
> summary(samprate100)
   Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
   0.78    0.88    0.90    0.90    0.92    1.00
```

さらに、95%信頼区間は次の様になった：

```
> quantile(samprate100, c(0.025, 0.975))
 2.5% 97.5%
 0.84  0.95
```

このように、100症例を調査した場合、真の陽性率の値が、0.9であったとしても、実際にサンプルのデータとして得られる値は、0.9である可能性が高いといえるが、0.85であったり、0.95であったりすることもありうることがわかる。実際の研究では、10,000回も繰り返すことはできないので、この分布の中の1つの値が得られるだけである。

それでは、真の陽性率がpr0 = 0.05、pr1 = 0.9、pr2 = 0.1の場合で、サンプルサイズ100の場合の、サンプルの陽性率の分布を同じ様に得て、それらの値に基づいて、3つの疾患状態の事前確率が、pp0 = 0.05、pp1 = 0.6、pp2 = 0.35の場合に事後確率がどのような分布になるかをモンテカルロシミュレーションで見てみよう。

まず、サンプルの陽性率の分布を見てみよう：

```
> pr0 = 0.05; pr1 = 0.9; pr2 = 0.1
> sampsize = 100
> cyc = 10000
> se0 = rbinom(cyc, sampsize, pr0)/sampsize
> se1 = rbinom(cyc, sampsize, pr1)/sampsize
> se2 = rbinom(cyc, sampsize, pr2)/sampsize
> summary(se0); summary(se1); summary(se2)
   Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
 0.0000  0.0300  0.0500  0.0498  0.0600  0.1400
   Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
 0.7800  0.8800  0.9000  0.9005  0.9200  1.0000
   Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
 0.0100  0.0800  0.1000  0.1002  0.1200  0.2300
> quantile(se0, c(0.025, 0.975)); quantile(se1,
c(0.025, 0.975)); quantile(se2, c(0.025, 0.975))
 2.5% 97.5%
 0.01  0.10
 2.5% 97.5%
 0.84  0.95
 2.5% 97.5%
 0.05  0.16
```

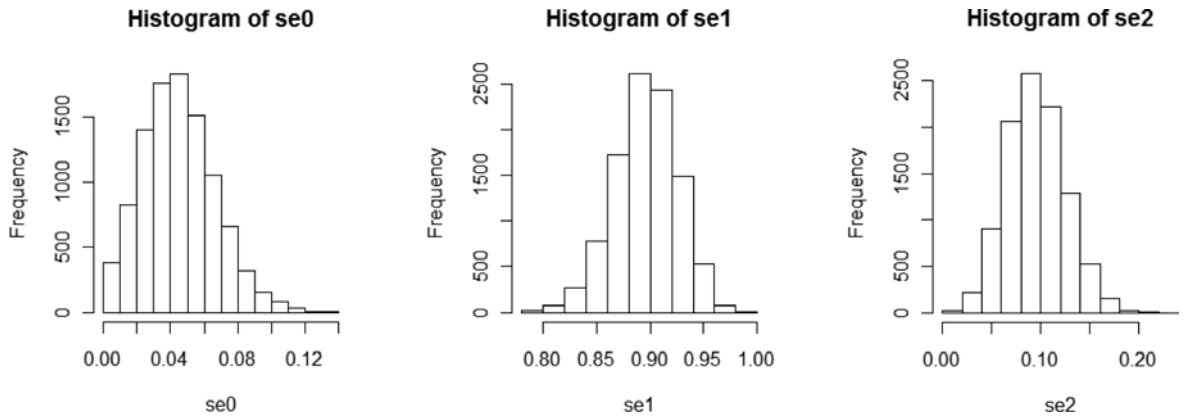

図2．真の陽性率が0.05、0.9、0.1の場合のサンプルサイズ100の場合のサンプルの陽性率の分布

続けて、3つの疾患状態に、事前確率として、0.05、0.6、0.35を設定して、上記の陽性率の分布の値を用いて、事後確率を計算し、その分布を見てみよう。

```
> pp0 = 0.05; pp1 = 0.6; pp2 = 0.35
> jp0 = pp0*se0; jp1 = pp1*se1; jp2 = pp2*se2
> ppv0 = jp0/(jp0 + jp1 + jp2)
> ppv1 = jp1/(jp0 + jp1 + jp2)
> ppv2 = jp2/(jp0 + jp1 + jp2)
> summary(ppv0);summary(ppv1); summary(ppv2)
   Min.  1st Qu.   Median     Mean  3rd Qu.     Max.
0.000000  0.002745 0.004266 0.004310 0.005401 0.012030
   Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
 0.8647  0.9239  0.9356  0.9352  0.9471  0.9899
   Min.  1st Qu.   Median     Mean  3rd Qu.     Max.
0.006323 0.048600 0.060030 0.060460 0.071920 0.128900
> quantile(ppv0, c(0.025, 0.975)); quantile(ppv1,
c(0.025, 0.975)); quantile(ppv2, c(0.025, 0.975))
      2.5%       97.5%
0.0008756567  0.0083403029
      2.5%       97.5%
 0.9007264  0.9674138
      2.5%       97.5%
0.02966102 0.09467656
> hist(ppv0)
> hist(ppv1)
> hist(ppv2)
```

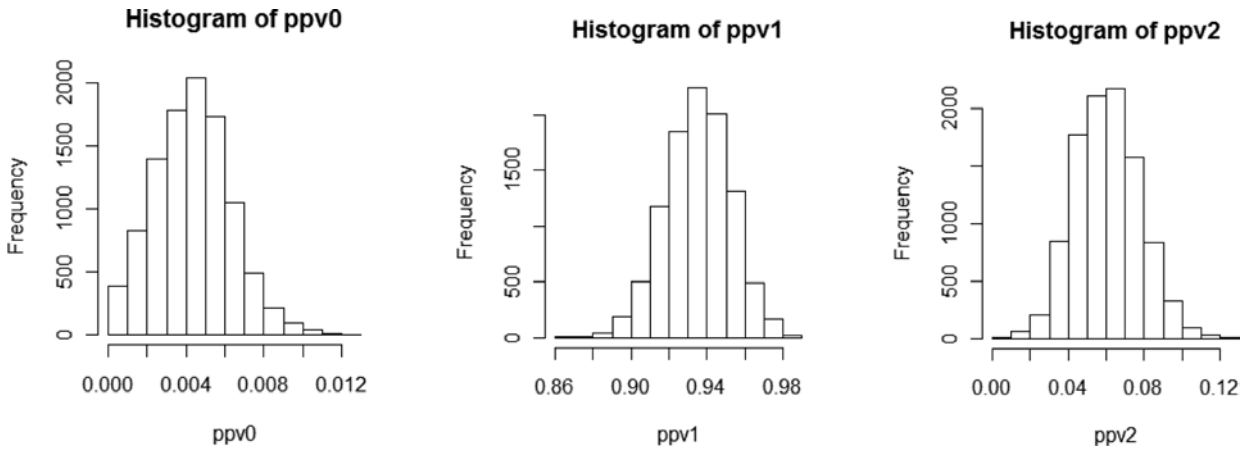

図3．3つの疾患状態の事後確率の分布

なお、jp0 = pp0*se0の式では、se0は10,000個の数値を含むベクトルであり、それぞれの値にpp0の値すなわち0.05を掛け算した値が、jp0にベクトルとして格納される。また、(jp0 + jp1 + jp2)ではjp0、jp1、jp2のそれぞれに格納されている順番が同じ値が足し算され、その値、すなわち10,000個の値が、ベクトルとして生成される。したがって、ppv0 = jp0/(jp0 + jp1 + jp2)はその合計値の値で、jp0の値が割り算されるが、1つ1つ順番に計算され、10,000個の値が、ベクトルとして、ppv0に格納される。これらの変数がベクトルであることを理解しよう。

さて、先ほど計算した、$P(H_0|D) = 0.004329$、$P(H_1|D) = 0.9351$、$P(H_2|D) = 0.0606$とこのモンテカルロシミュレーションの結果を比べると、中央値が0.4266, 0.9352, 0.60030とほぼ同じ値になっていることがわかる。また、95%信頼区間は、それぞれ、0.0008756 - 0.008340, 0.9007 - 0.9674, 0.02966 - 0.09467とかなり狭い範囲になっている。

次に結果が陰性の場合の事後確率を求めてみよう：

```
> nr0 = 1 - se0; nr1 = 1 - se1; nr2 = 1 - se2
>njp0 =pp0*nr0; njp1 =pp1*nr1; njp2 =pp2*nr2
> npv0 = njp0/(njp0 + njp1 + njp2)
> npv1 = njp1/(njp0 + njp1 + njp2)
> npv2 = njp2/(njp0 + njp1 + njp2)
>summary(npv0); summary(npv1); summary(npv2)
   Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
0.09384 0.10880 0.11270 0.11280 0.11670 0.13480
   Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
 0.0000  0.1155  0.1407  0.1400  0.1644  0.2762
   Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
 0.6224  0.7258  0.7470  0.7472  0.7692  0.8661
> quantile(npv0, c(0.025, 0.975)); quantile(npv1,
c(0.025, 0.975)); quantile(npv2, c(0.025, 0.975))
     2.5%     97.5%
0.101657 0.125000
     2.5%     97.5%
0.07317073 0.21122112
     2.5%     97.5%
0.6845426 0.8094043
> hist(npv0)
> hist(npv1)
> hist(npv2)
```

このモンテカルロシミュレーションの結果も先ほど行った計算の結果とほぼ同じである。

感度・特異度によるモンテカルロシミュレーション

それでは、疾患がある・ないの二分変数の場合の事後確率の算出を行い、どれ位ばらつくかをモンテカルロシミュレーションで見てみよう。

まず、感度0.9、特異度0.95の検査があるとして、それぞれサンプルサイズ100の場合のサンプルから得れる感度・特異度の値の分布を見ることにする：

```
> se = rbinom(10000, 100, 0.9)/100
> sp = rbinom(10000, 100, 0.95)/100
> summary(se); summary(sp)
   Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
 0.7800  0.8800  0.9000  0.9003  0.9200  0.9900
   Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
 0.8500  0.9400  0.9500  0.9501  0.9700  1.0000
> quantile(se, c(0.025, 0.975));
quantile(sp, c(0.025, 0.975))
 2.5% 97.5%
 0.84  0.96
 2.5% 97.5%
 0.90  0.99
> hist(se)
```

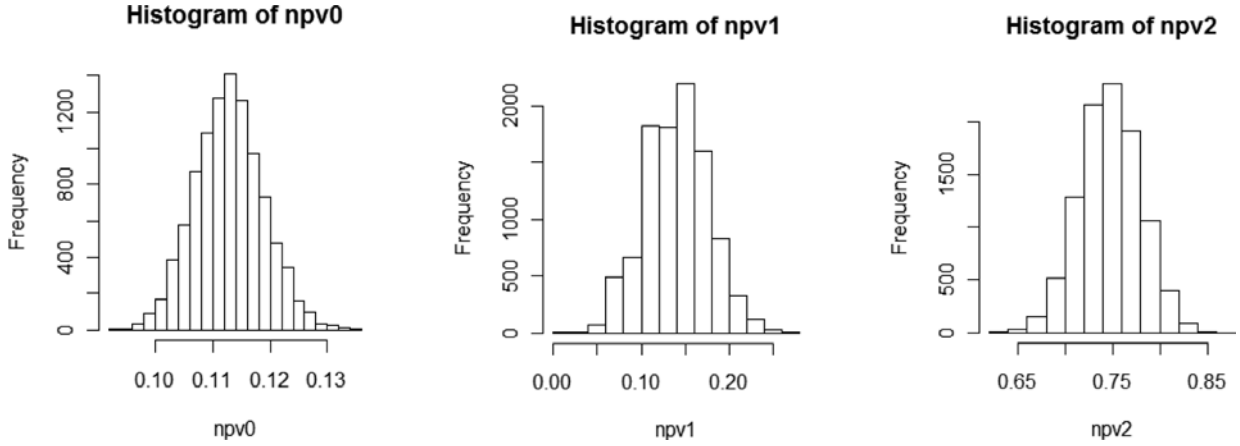

図4．結果が陰性の場合の事後確率の分布

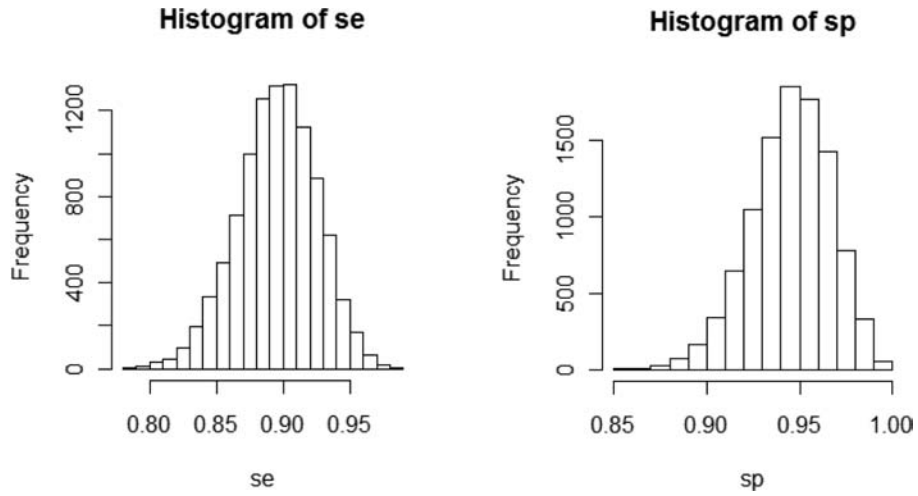

図5．感度0.9、特異度0.95が真の値である時、サンプルサイズ100のサンプルの値の分布

次に、事前確率が0.5の場合の陽性的中率と陰性的中率を見てみよう。陽性的中率は結果が陽性の場合の疾患である確率、陰性的中率は結果が陰性の場合の疾患でない確率である。

```
 > ppv = pp*se/(pp*se + (1-pp)*(1-sp))
> summary(ppv)
   Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
 0.8571  0.9355  0.9479  0.9479  0.9659  1.0000
> quantile(ppv, c(0.025, 0.975))
    2.5%    97.5%
0.902174 0.989011
> npv = (1-pp)*sp/(pp*(1-se) + (1-pp)*sp)
> summary(npv)
   Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
 0.8120  0.8889  0.9057  0.9057  0.9231  0.9899
> quantile(npv, c(0.025, 0.975))
     2.5%     97.5%
0.8545455 0.9574468
> hist(ppv)
> hist(npv)
```

まとめ

Analytical approachによって、診断を付ける場合、感度・特異度の値、あるいは各疾患における陽性率の値に基づいて、疾患確率を算出することによって、経験則に基づいた判断で起こりうる過誤を避けられると考えられる。今回取り上げた、3つの疾患状態の例でも、結果が陰性の場合に、疾患2の可能性が最も高くなるということは、直感だけでは分かりにくく、計算をしてみないと分からないのではないだろうか。

また、さまざまな検査について、感度・特異度の値が報告されているが、これらは実際にはばらつきを伴っており、それらに基づいた事後確率の値も、ばらつきを伴っていることが、理解されたと思う。今回の検討では、疾患スペクトル、すなわち、重症度や病期の構成が異なるために起こる、ばらつきはシミュレートしていないが、実際にはそのようなことが起こりうるので、もっとばらつきが大きくなる可能性がある。

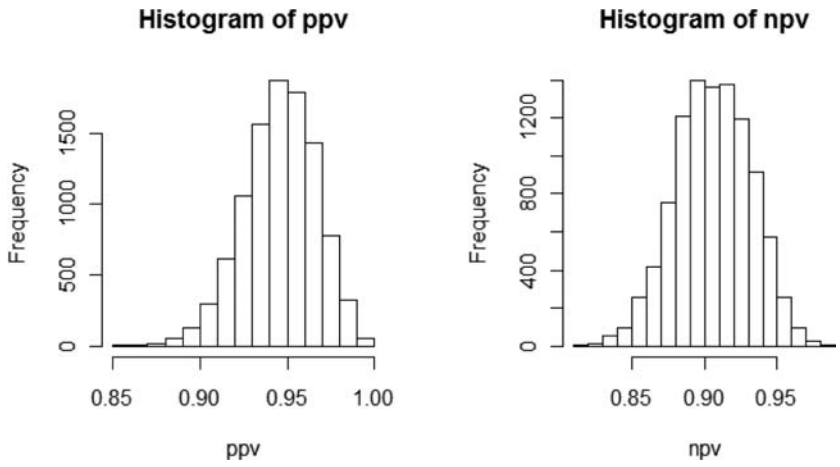

図6．サンプルサイズ100で得られた感度・特異度の値に基づいた陽性的中率、陰性的中率の分布
真の感度0.9、真の特異度0.95、事前確率は0.5とした場合

Rを用いたモンテカルロシミュレーションは統計学の理解を深めるのに非常に有用である。今回述べなかったが、陽性尤度比、陰性尤度比の分布がどうなるか、またオッズと陽性尤度比、陰性尤度比を用いて事後確率を算出した場合にはどうなるか、などもシミュレートすることができる。各自試みてほしい。

文献

1) Wiese J ed. Teaching in the Hospital. 2010, ACP Press, Philadelphia, Pennsylvania, USA.
2) Rプロジェクトホームページ（http://cran.r-project.org/）よりフリーでダウンロードできる。

医中誌Webから見た撤回論文

あいみっく＊連　載
論文発表の倫理⑫

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

今から10年前の2001年3月、医学中央雑誌刊行会主催のユーザー会が、名古屋で開催され、招かれて講演を行った。演題は「医学データベースに求められるもの：Bioethicslineの意義と撤回論文への対応」であった。2002年に出版した『科学者の不正行為』の原稿も完成していた時期であり、わが国を代表する医学文献データベースへ、誤り情報への対応を検討してもらいたいと考えた。すでに米国国立医学図書館（NLM）は、1989年に撤回された論文を識別するために、出版タイプに「retracted publication」を加え、1992年には、「論文の撤回、注記、誤りに対する方針」を発表していた[1)]。不正行為により撤回された論文がデータベースで識別されないまま、医学界で利用されてはならない。雑誌編集者との協力も必要であるが、データベースの品質管理という視点から対応を求めた。

提案の実現には時間を要したが、2008年に「医中誌Webにおける撤回論文の扱い」で、以下のように公表された(http://www.jamas.or.jp/user/database/policy.html#01)。「医中誌データベースに収載された文献が、後日、何らかの理由により撤回された場合の扱いについて、数年にわたり検討を続けてきましたが、2007年10月に開催されました当会編集委員会において、データベースから削除せず、「撤回論文」と記載しデータとして残す、との結論を得ました。医中誌Webでは、論文標題の先頭及びAbstract(抄録)の冒頭に【撤回論文】と記載され、さらに、撤回情報がいつ、どのように告知されたかが明記されます」と述べられていた。お気づきのように、撤回のお知らせ記事（公告）については、PubMed/Medlineでは「retraction of publication」として識別されているが、医中誌Webでは採用されなかった。

2．医中誌Webから撤回論文を検索する

医中誌Webを対象に、2011年1月20日、「撤回論文」で検索すると、34論文が特定できた。この34件は、撤回された論文であることはわかるが、ほとんどの論文は「なぜ撤回されたのか」の理由は示されていなかった。医中誌Webの記述に、論文撤回の根拠になった各雑誌の公示出所が記載されていた。そこで、34件のお知らせ記事を収集し、撤回論文の分析と公表のあり方を検証してみた。撤回理由（捏造、改ざん、盗用、重複発表）は明記されているか、撤回公告は誰が書いているか、などを調査した。

34件の撤回論文を出版年から見たのが図1である。一番古い撤回論文は2004年で、2005年以降に本格的に識別されるようになった。2010年は、発表のタイムラグもあり4件にとどまっている。毎年6，7件の撤回論文が出現していることになる。なお、34論文を発表言語で見ると、日本語12論文、英語22論文となり、英文論文に撤回事例が顕著であった。

また、撤回論文掲載誌について、2編以上の撤回論文を掲載していた雑誌をリストした（表1）。人間ドック誌の3件は、同一著者により、インプラントジャーナル誌の2件も同じ著者によるものであった。Hypertension Research誌をはじめ3誌の国内英文誌があげられたが、これら6論文のうち4論文が、海外の著者によるものであった。

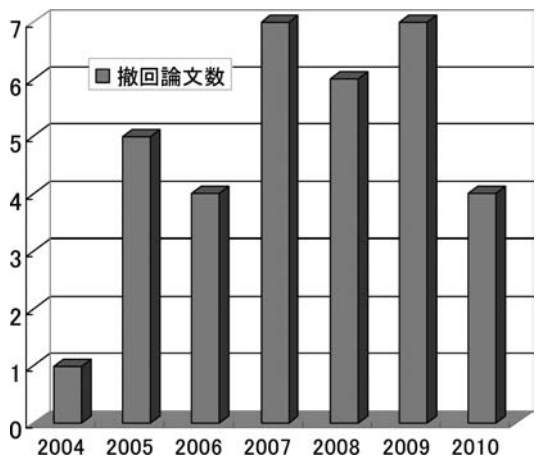

図1　医中誌Webからみた撤回論文の出版年変化
（2011年1月20日現在、N=34）

表1　2編以上の撤回論文を掲載した雑誌

雑誌名	論文数
人間ドック	3
インプラントジャーナル	2
Hyoertension Research	2
Internal Medicine	2
Journal of Obstetrics and Gynecology Research	2

3．撤回の理由

撤回理由については、明瞭に記載されていない「不明」分や、「誠実な誤り（honest error）」もあったが、28件は不正行為や発表倫理違反によるものである。重複発表が12件（35%）、盗用が11件（32%）と、この二つで全体の3分の2を占めた（表2）。不正行為の定義としては、FFP (fabrication, falsification, plagiarism：捏造、改ざん、盗用) として知られているが、「捏造・改ざん」は2件と少なかった。米国の研究公正局が、1992年の創設後7年間を対象にした不正事例調査では、捏造と改ざんが主体で、盗用は12%と少なかった[2]だけに、今回対象とした34件の撤回論文の特徴のひとつになる。「IRB倫理違反」や「投稿規定違反」などは、これ以上具体的に理由が示されていなかった。「不明」分からは、積極的な公表に抑制的な姿勢を感じるものがあった。撤回理由は、できるだけ明確に記載される必要があり、お詫びと反省の意の表明に終始すべきではない。盗用や重複発表という行動を、不注意という言葉で表現するのは適切ではない。

最大の撤回理由にあげられた12件の「重複発表」について、発表誌のペアに着目しパターンを分析した（表3）。雑誌を、国内誌、国内英文誌、海外誌の3種類に分け、不明も含め、ペアの組み合わせに特徴があるかを見た。なお、海外出版社の協力を得た国内学会の英文誌は、海外誌ではなく国内英文誌としている。

表2　撤回理由

理由	記事数	構成比
重複発表	12	35%
盗用	11	32%
捏造・改ざん	2	6%
IRB倫理違反	2	6%
誠実な誤り	1	3%
投稿規程違反	1	3%
不明	5	15%
合計	34	100%

表3　重複発表誌ペアのパターン

No	国内誌	国内英文誌	海外誌	不明
1		○	○	
2	○	○		
3	○		○	
4	○	○		
5	○	○		
6	○	○		
7		○	○	
8		○	○	
9		○	○	
10		○		○
11		○		○
12	○		○	
合計	6	10	6	2

全体の特徴は、国内英文誌が12誌中の10誌で重複発表の舞台になっていたことである。国内英文誌の編集者は、この事実に留意する必要がある。ペアのパターンでは、国内英文誌と国内誌が4ペア、国内英文誌と海外誌が同じく4ペアとなっていた。国内誌と海外誌のペアは2つだけであった。重複発表は、国内英文誌を中心に、国内誌と海外誌の組み合わせで行われていた。

4．撤回記事は誰の名で記載されているか

撤回のお知らせ（公告）記事は、誰の名前で記載されているのだろうか（表4）。34論文のなかで、署名のない記事が11編あり、最も多くの署名は編集委員長の13編、次が編集委員会（編集部を含む）の9編となっていた。7編のお知らせが、複数の署名により掲載されており、そのうち4編は商業誌であり、代表取締役の名前が記されたものもあった。これらの商業誌は、撤回対応を雑誌の質に関係する事態として重く受け止めているといえよう。

撤回論文の著者本人による署名は5編と少なかった。本来は、撤回通知の執筆者は、撤回論文の著者と同じであることが、1988年のICMJEの撤回声明[3]などで求められていた。しかし、日本の現状は異なっていた。編集側として、編集委員長、編集委員会、編集部、学会名を累計すると、23編になり、34の撤回論文の68%になった。撤回通知の執筆者から見ると、撤回論文の著者はおもてに出ず、編集者側が主体になっていた。原則的には、著者本人の署名記事が掲載されることが望ましい。

5. 海外からの不正論文投稿

34編の撤回論文の発表言語は、22編が英文論文であった。さらに、著者全員が外国人名で、筆頭著者の所属機関が海外の撤回論文は11編にのぼっていた。撤回論文の32%が、海外から国内英文誌に発表されていた。近年、国内英文誌の編集者から、質に問題があるだけでなく、不正な論文の投稿が増えているという印象が、指摘されることがある。今回の調査は小規模であるが、実態として日本の英文誌が直面している問題のひとつを明らかにしている。

表4　誰の名前で撤回記事は執筆されているか

順位	執筆者	出現数	構成比
1	編集委員長	13	32%
2	署名記載なし	11	27%
3	編集委員会	9	22%
4	著者本人	5	12%
5	学会会長	1	2%
〃	学会名	1	2%
〃	社長	1	2%
	合計	41	100%

*7論文で重複してサインあり

そこで、撤回論文の所属から見た投稿国ランク（表5）と、撤回理由についてまとめてみた（表6）。結果は、中国から5編、トルコから3編、そしてオーストラリア、ギリシア、パキスタンが各1編であった。撤回理由は、重複発表5編、盗用3編となった。意図的な不正論文が、国内英文誌をターゲットに投稿されていることを示している。日本の英文誌の役割として、アジアや環太平洋諸国の地域ジャーナルを担うことが求められているが、研究倫理や発表倫理が疎かになってはならない。過度な業績競争が起き、不正をものともしない風潮が広がることに注意する必要がある。

6．エラータで良いのか

撤回のお知らせは、「読者からの手紙欄」などに掲載するのではなく、「撤回のお知らせ」として、目次に示し独立した頁に示されるべきである。しかし、頁付けのないEditorial記事として理由も述べずに掲載していた例もあった。また、Erratumとして掲載していた事例が2件あった。基本的な問題として、erratumとcorrigendumの違いが認識されていない点がある。廣谷[4]が『論文のレトリック』で、「英語では訂正に“erratum”と“corrigendum”とがある。ともに誤植と訳されるが、前者は雑誌に責任がある誤植であり、後者は著者がその責を負うべき内容の訂正ないし修正のことを意味する」と紹介していた。この2件は、重複発表と盗用の事例であり、erratumという言葉は該当しない。その意味からも、不適切な表現であり、撤回は訂正や誤植という範囲を超えている。

表5　撤回論文の海外投稿国は

国名	論文数
中国	5
トルコ	3
オーストラリア	1
ギリシャ	1
パキスタン	1
合計	11

表6　海外論文の撤回理由

理由	論文数
重複発表	5
盗用	3
捏造	1
誠実な誤り	1
不明	1
合計	11

7．求められること

撤回論文を印刷版から削除することや、文献データベースから記録を抹消するよう宣言している事例があるが、適切ではない。医中誌Webも、撤回方針を発表する以前は、撤回された論文記録の削除を、ジャーナル側の要請で行ってきたようである。研究に誤りや不正は存在するものとして認めることが、防止の第一歩である。撤回論文として、記録が残されるべきである。

盗用と判断した事例に、海外での留学中の研究成果を、留学先の共同研究者を無視して、日本の雑誌に発表したものが2件あった。オーサーシップ違反でもあるが、結果として盗用として申し立てられる事例であり、注意しなければならない。日本語論文や国内英文誌論文でも、PubMed/Medlineに収載されていれば、海外研究者は気づくものである。

日本医学会分科会機関誌を対象にした編集方針の調査が、北川により報告され、投稿規程で「撤回・訂正について言及している」と回答した雑誌は、130誌中の29誌（22%）であることを明らかにしていた。投稿規程への撤回・訂正の記載は、日本では進んでいないと述べていた[5]。

今回の調査は、医中誌Webで識別された34編の撤回論文のお知らせ（公告）を収集し、撤回事例を対象に分析したものであり、日本の医学雑誌編集者が、撤回論文への対応に十分でないことが示された。ジャーナル側が、挟み込みスタイルで撤回のお知らせを行うと、データベース側は見逃しかねない。また、目次に掲載しなければ、スクリーニングの過程で撤回情報を見落とす可能性がある。データベース側とジャーナル側の連携が求められ、医中誌Webの撤回方針について、周知をはかってもらいたい。

文献・資料

1) Colaianni LA. Retraction, comment, and errata policies of the US National Library of Medicine. Lancet 1992; 340: 536-7.
2) 山崎茂明．科学者の不正行為．東京: 丸善; 2002、p.45-50.
3) International Committee of Medical Journal Editors. Retraction of research findings. Br Med J 1988; 296:400-1.
4) 廣谷速人．論文のレトリック、改訂第2版．東京: 南江堂; 2001、p.122.
5) 北川正路．日本医学会分科会機関誌の編集の現状についてのアンケート調査報告．2010年7月15日；東京：第2回日本医学雑誌編集者会議（JAMJE）総会・第2回シンポジウム：シンポジウム．http://jams.med.or.jp/jamje/002jamje_08.html [accessed 2011-03-20]

この人この研究

高柳　広 先生

Profile

たかやなぎ　ひろし先生
東京医科歯科大学大学院分子情報伝達学
科学技術振興機構ERATO

1990年	東京大学医学部医学科卒業
	東京大学付属病院整形外科研修医
1991年	東芝病院整形外科
1992年	都立台東病院整形外科
1994年	都立豊島病院整形外科
1995年	東京都老人医療センター整形外科
1996年	東京大学付属病院整形外科医員
1997-2001年	東京大学大学院医学系研究科博士課程
2001年	東京大学大学院医学系研究科免疫学助手
	科学技術振興事業団さきがけ研究21
2003年	東京医科歯科大学大学院分子細胞機能学特任教授
2005年	東京医科歯科大学大学院分子情報伝達学教授
2009年	科学技術振興機構ERATO高柳オステオネットワークプロジェクト研究総括

骨免疫学からオステオネットワークへ

骨免疫学とは？

骨と免疫の連関は古くから観察されてきたが、あらゆる生体系が免疫系と相互作用をもつとしたら、骨だけが特別に免疫と深い関係にあるわけではないのかもしれない。しかし、造血は骨髄で行われ、骨は免疫細胞が維持される場であることを考えると、骨と免疫系は元来一つのシステムなのではないか？本来一体である骨免疫系を、研究する人間の側が二つに分けていただけなのだ。実際、免疫の学会でも、骨が免疫学の研究対象の一部であることはなかなか受け入れられていない。

従来観察された骨と免疫の連関は現象論にとどまり、分子メカニズムがわからなかったことで成熟したサイエンスに至らなかった。近年、分子レベルでの骨免疫学は、免疫系が骨を破壊する関節リウマチの病態研究から発展した。骨と免疫の両者をつなげる分子機構解明への最も大きなきっかけは、破骨細胞分化因子receptor activator of NF-κB ligand（RANKL）の発見である。また、免疫制御分子の遺伝子改変マウスの骨を検討することで、特定の免疫制御分子が、骨に与える影響を生体レベルで検証することが可能となったのである。このように分子遺伝学的な技術の発達が、古くから知られる骨と免疫の相互作用を分子の言葉で語る時代をもたらした[1)]。

骨と免疫を結ぶ分子の発見

1998年、TNFファミリーに属するサイトカイン破骨細胞分化因子RANKLが骨の研究者によって同定された。ところが、この分子はすでにT細胞上に発現する樹状細胞活性化因子として免疫学者によってクローニングされていた分子であった。関節リウマチで炎症滑膜と骨の境界に位置するのが破骨細胞と呼ばれる骨吸収細胞であり、骨破壊の実行役として重要である。当時、関節リウマチにおける破骨細胞分化の原因を探っていた

私は、さっそくRANKLの関与を疑って検討を行った。その結果、RANKLが関節リウマチの滑膜で非常に多く発現していることを発見した。

次に、ヘルパーT細胞でおこるリウマチ滑膜の異常が、どうしてRANKLを増やすのかが焦点となった。1999年、それまで整形外科の研究室で研究を行っていた私は、T細胞との関わりを探るため、免疫学の研究室に移り研究を続けた。ちょうどその頃、Josef Penningerは、浸潤したT細胞がRANKLを発現して破骨細胞を増やすという説をNatureに発表した。T細胞を添加すると、破骨細胞分化が抑制される作用しか観察できなかった私にとって晴天の霹靂であった。しかし、この矛盾を解明することで、T細胞による破骨細胞制御が産生するサイトカインの微妙なバランスに依存することがわかった。インターフェロン研究の第一人者である谷口維紹教授の指導のもとで、正常なT細胞はインターフェロンγを産生して破骨細胞分化を抑制し骨を守る機序をもつことを解明し、Natureに発表することができた[2]。よく考えてみれば、T細胞が活性化するたびに骨が破壊されては大変なことで、T細胞に何らかの異常がおきて初めて骨破壊が起こるというほうが理にかなっている。Yongwon Choiは、Nature誌の解説記事の中で「骨免疫学」という言葉を初めて使用し、これまで光が当ることの少なかった免疫系による骨代謝制御の研究に新たな位置づけを与えたのであった。その後、破骨細胞を誘導する異常なT細胞は、Th17であることを解明し、骨破壊病態の全貌を明らかにすることができた（図1）[3]。

破骨細胞分化シグナルの解析

私が谷口研究室の助手となった後、科学技術振興事業団のさきがけ研究の助成を受けて取り組んだ課題は、破骨細胞の分化を決定する遺伝子の同定であった。NFAT（nuclear factor of activated T cells）は、活性化T細胞におけるサイトカイン産生で重要な転写因子として発見された。ところが、RANKL標的遺伝子スクリーニングの過程で、NFATc1は破骨細胞分化の過程において最も強く誘導される転写因子であり、分化に必須の転写因子であることが明らかになった[4]。この結果は2002年に発表したが、*NFATc1*ノックアウトマウスは胎性致死であり、骨組織における必須性を解析することが困難であった。骨髄キメラやコンディショナルノックアウトマウスの作成などその後の10年の研究を通じてやっとNFATc1が破骨細胞分化のマスター転写因子であることを証明することができた。

その後、2003年に、東京医科歯科大学の骨と歯の破壊を研究するCOEの特任教授となり、自分の研究室を立ち上げ、2005年からは、同大学院分子情報伝達学を担当することとなった。破骨細胞分化に必須な新たな受容体群として、免疫グロブリン様受容体を同定し、その下流で免疫細胞でカルシウムシグナルを動員するimmunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM) と呼ばれるアミノ酸配列をもつ因子が、破骨細胞分化においても重要な役割をもつことを解明した[5]。このように、破骨細胞分化シグナルの研究は、図らずも、免疫分子の骨制御での重要性につながり、骨免疫学の発展に結びついた（図2）。

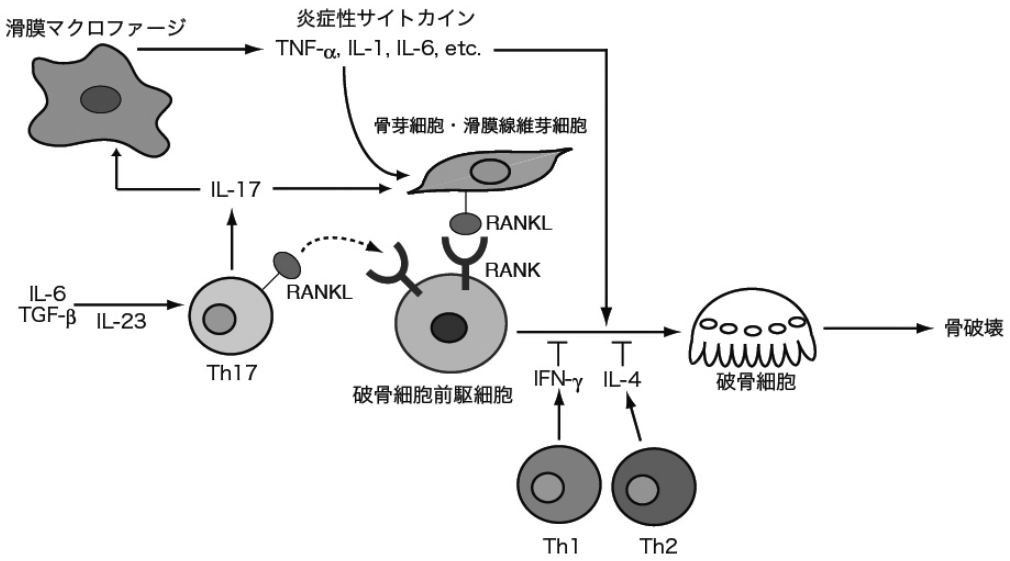

図1．T細胞による炎症性骨破壊のメカニズム

関節リウマチなどの炎症性骨破壊で骨破壊に関与するT細胞は、主にインターロイキン（IL）-17を産生する炎症性T細胞（Th17細胞）である。IL-17は滑膜マクロファージを活性化し、炎症性サイトカインTNF-α, IL-1, IL-6などの産生を促進する。さらに、IL-17は滑膜線維芽細胞に作用して破骨細胞分化因子RANKLを誘導するが、TNF-α, IL-1, IL-6などの炎症性サイトカインも強い滑膜線維芽細胞上のRANKL誘導作用をもつ。Th17細胞上にもRANKLが発現されるが、このRANKLは単独では破骨細胞分化誘導能はない（点線）。一方、Th17細胞は、RANKLシグナルを抑制するIFN-γの産生が少ないため、Th1細胞のようなIFN-γを介した抑制がかからない。Th2細胞はIL-4を介して破骨細胞分化を強く抑制する。

骨免疫学の現状と将来

その後、免疫制御分子が骨形成を行う骨芽細胞においても重要であることが示されただけでなく、骨芽細胞が骨髄における造血幹細胞のニッチェとして機能することが注目を集めてきた。驚くべきことに造血幹細胞の末梢血への動員の過程に破骨細胞が関与するという報告もなされた。骨は運動器の一部としてだけでなく、カルシウム代謝と造血という重要な機能をもつが、骨髄の中で、骨系統の細胞と免疫系の細胞群は密接に相互作用しながら、骨という複合臓器の機能を維持しているのである。今や、免疫や骨を理解するのに、骨免疫の相互作用を抜きにしてその本質を理解することは困難になったといえる（図3）。

骨と免疫系の類似性は、骨髄における造血システムに見られる解剖学的な近さだけでなく、進化上も骨格系と免疫系は脊椎動物の進化とともに同時期に発達したことに起因するのかもしれない。陸上にあがった脊椎動物に負荷されたカルシウムの維持、重力に抗する身体保持、外来微生物からの生体防御が、同時に克服される中で骨と免疫は不可分の骨免疫系を形成したと考えることもできる。また、生体内におけるリン酸カルシウムの沈着は、遠い昔、外来微生物と同様に生体内から排除すべき異物だった可能性もある。拡大するリン酸カルシウムの沈着を吸収するために、マクロファージが融合し破骨細胞となったが、ついには、その能力を超えて骨となり、いつの間にか、リモデリングという共存関係に落ち着いたのかもしれない。

2006年には、ギリシャ・クレタ島で第1回世界骨免疫学会議が開催され、その後は2年に1度の開催を続けている。私も初回からオーガナイザーに加わり、その発展を目の当たりにしてきたが、2010年には世界初の骨免疫学の英文教科書が発行され、各種学会でも骨免疫学のシンポジウムは多数開かれるようになった。このように、小さな境界領域だった骨免疫学は、骨と免疫の理解に必須の知見を提供し、他分野への情報発信する時代になりつつある。

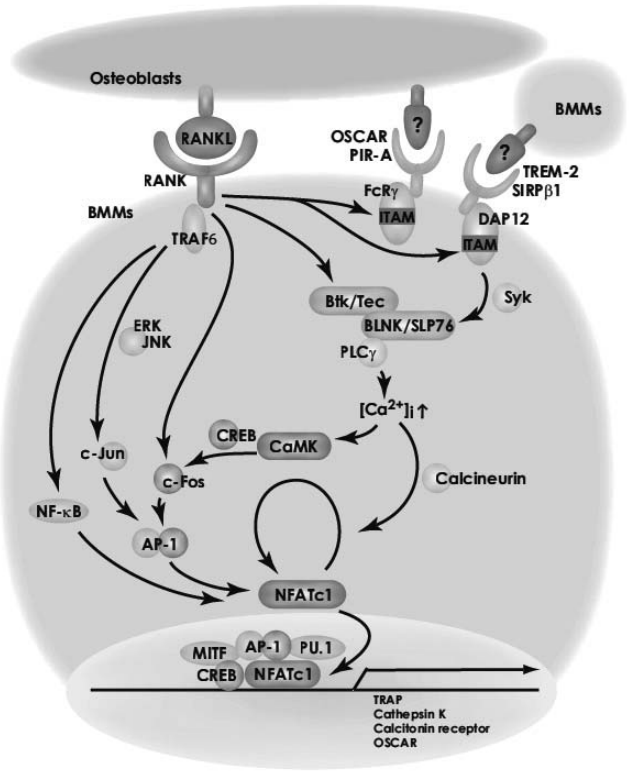

図2．破骨細胞分化を制御するRANKLと共刺激(ITAM)シグナル
RANKLは骨芽細胞などの破骨細胞形成支持細胞の表面上に誘導され、破骨細胞分化刺激の伝達を開始する。RANKLは受容体RANKと結合すると、主としてTRAFファミリーのアダプター分子を活性化し、NF-κBやJNKなどを活性化する。ITAMアダプター分子(FcRγ, DAP12)と会合する免疫受容体(OSCAR, PIR-A, TREM-2, SIRPβ1)は、共刺激分子を伝える破骨細胞分化の必須因子である。チロシンキナーゼBtk/Tecは、RANKシグナルによって活性化され、Sykがリン酸化するBLNK等と会合し、PLCγをリン酸化する。ITAMモチーフは、RANKLシグナルと免疫受容体シグナルに依存してリン酸化され、Sykを活性化する。カルシウムシグナルは、カルシニューリンを活性化して破骨細胞分化のマスター転写因子NFATc1を活性化し自己増幅させるだけでなく、カルモジュリンキナーゼ（CaMK）を活性化し、転写因子CREBを介してc-Fos誘導に関与し、NFATc1の転写活性化能を促進する。

オステオネットワーク

これまで骨は、ヒトなど脊椎動物に特有の組織であるにもかかわらず、単純に生体を支え、運動を可能にする硬い組織としての認識にとどまってきた。しかし近年の研究により、骨は単なる運動器の一部として働くだけではなく、外界からの刺激や変化を感受し、全身的な機能の制御において中心的な役割を担っている可能性が指摘されるようになった。骨細胞が産生する

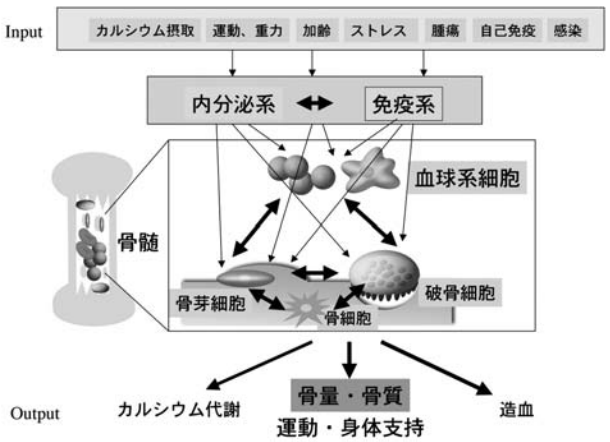

図3．骨免疫学による骨免疫制御の概念
骨のホメオスタシスに影響を与える要因には、食事からのカルシウム摂取量、運動や重力からの機械的ストレス、加齢、感染、腫瘍、自己免疫などの病的ストレスなどさまざまなものがある。このようなinputに対して、内分泌系や免疫系は協調して骨に存在する細胞群を制御する。骨髄には、骨構成細胞として骨芽細胞・破骨細胞・骨細胞、造血幹細胞やリンパ球などの免疫系細胞が共存しており、これらの細胞群は緊密に相互作用しながら、骨の3つの重要な機能（カルシウム濃度維持、骨の量と質の維持、造血）を果たす。

写真1．ラボの集合写真

スタッフ、技術員、学生に加えて、科学技術振興機構の事務所メンバーが常駐しており、30人を越えるメンバーで研究を進めている。2003年に数人でラボを始めたのが懐かしく思い出される。

FGF-23による腎臓でのカルシウムやリンの代謝制御などが典型である。2009年、私は骨を司令塔とした他臓器を制御するネットワークを「オステオネットワーク」と名付け、その全貌の解明をめざす科学技術振興機構ERATOプロジェクトを立ち上げた（写真1）。新たな制御因子の探索など、まだ手探りの状況だが、脊椎動物がもつ生体機能の制御システムを新しい視点から理解し、さまざまな疾患治療法の開発につなげられるよう研究を進めている。

趣味と研究

最後に、このコーナーの執筆依頼にあった、「趣味」について述べる。小学校から中学時代は、手塚治虫の漫画に明け暮れ、高校時代には、映画撮影や同人誌出版など内向的な活動に向かっていたが、大学時代は、ヨットサークル、テニス部、スキー部とスポーツに打ち込み、整形外科医になってからも、そういったスポーツを続けてきた。最近は、研究や学会でなかなか訪れる余裕がなくなってしまったが、ヨットで海に出ることは、陸上での雑念を取り去り、明日への活力を与えてくれる。自分で映画を撮る夢は叶わなかったが、良い映画は、論文を書く際の示唆に富んでいる。実験結果というヴィジュアルを示しながら、読者の感性と知性にいかに訴えるかという点でアナロジーが成立するのだ。また、学会で訪れる知らない土地の風景からも、意外なインスピレーションをもらうこともある。結局、いつも論文と睨み合い実験台にしがみついていれば良い研究ができるわけではなく、新たな視点、新たな潮流を求めて彷徨うことがいつかは研究のためにもなるだろうと信じている。彷徨っている言い訳にならないよう、今後の成果につなげていくよう肝に銘じつつ。

写真2．逗子のヨットでの思い出

T細胞による破骨細胞制御で論争をしたJosef Penninger博士とはその後意気投合し、日本に来た際にいっしょにクルージングをする仲に。天才肌の研究者で、常人とは異なる優れた感性にいつも驚かされる。

文献

1) Nat Rev Immunol 7, 292-304 (2007)
2) Nature 408, 600-605 (2000)
3) Nat Rev Rheumatol. 5, 667-76 (2009)
4) Dev Cell 3, 889-901 (2002)
5) Nature 428, 758-763 (2004)

あいみっくだより

情報サービス課紹介

（財）国際医学情報センター　営業推進部　情報サービス課　**岩谷　実**

1．情報サービス課って？

さて、いよいよ今回は情報サービス課をご紹介いたします。

とは言っても「情報サービス課」とはどのような部門だと想像されますか？漠然とした名前なうえ「情報」と「サービス」の組合せってなんだか怪しそうな気がしませんか？私なら警戒しちゃいますね。この部署名から即座に業務内容がお分かりになるなら相当な「IMIC通」です。

それでは本邦初公開、神秘のベールに包まれた？私たち部門について、その一端をお伝えすることから始めます。

私たちの部署は他の部署同様に組織改変などを通じて何度か部署名が変わってきています。お読みいただいている方のなかには長年IMICをご利用くださっている方でご存知方もいらっしゃるかもしれませんが、過去には「複写課」とストレートに表現をしていた時代もありました。ここからお判りのように文献複写物をご提供する部門なのです。一般的な？表現をすると「原論文提供」とか「文献複写物提供」になります（世の中的には非常に認知度の低い業種ですけれど）。

このサービスを快適にご提供するため部門内を受付/顧客担当、調査担当、複写作業、納品の各ユニットに分けて分担・連携しています。また、IMICにおいて唯一、二交代制を敷いて夜まで受注や一部の納品などに対応している部署であることも特徴です。

今回はそんな文献複写業務のご紹介を中心に、もう一つの主軸サービスである文献統合管理システムに係るご紹介の二本立てで進めていこうと考えています。

それから私たち営業推進部は「営業課」「大阪分室」それに「情報サービス課」によって構成されています（先の2セクションは過去の号でご紹介しています）。また営業課と情報サービス課は2009年の夏に本部のある信濃町煉瓦館から少し離れたビルへ移転しています。

2．文献複写物提供サービスとは．

「文献複写物」と聞いて何を想像されるでしょうか。

一般的に「複写（コピー）」のイメージは控用の書類や同僚との資料共有といったところで基本は小部数、大部数でも会議用資料の増刷りではないでしょうか？

そこで本題です。「文献」と「複写」なるほど文献を複写して提供することだ、ということまでは分かります。しかしそれはどのようなもので、どこにニーズがあるかと聞かれるとなかなか答えに困ります。世の中的にはほぼ認知されていませんから、どちらかといえば「そんなこと知らないよ」となります。私も人に説明する時にはとても苦労しますので依頼されても逃げています。

それではまずニーズです。私たちの大半のお客様は製薬企業や医療機器メーカーの方々、医療関係機関の方々です（勿論このほかにも多くの方々からご利用いただいています）。

製薬企業ではMRや学術担当の方、医療関係では医師や医療従事者の方などが製品に関する情報提供や安全性・副作用などの情報収集のために、あるいは研究や論文執筆などのために多くの文献を取寄せてお読みになっています。

つぎに要求される文献ですが主に医学・薬学系の専門出版物に収載されている論文（文献）や各種学会抄録などになります。逐次刊行物といわれる専門雑誌と単行本（医学書）で多くは専門雑誌に掲載されている文献になります。IMICでご提供可能な雑誌の一部タイトルはHP上で公開しています。（http://www.imic.or.jp/library_info/）このほかにも国内外の提携機関との連携により広範囲な文献の取寄せ網を有しているのです。

その文献入手をお手伝いするのが我々のご提供するサービスです。

2-1．文献複写の受付

文献複写はどのように依頼されてくるかと言いますと、大昔！？はカーボンコピー紙のオーダーフォームに一文献づつお客様がご記入されたうえで、IMICまで来訪されて発注されていました。なんと！この時代にはお渡しも現在の直送ではなく、来訪時に発注と引き換えるように仕上がり分を受け取られていたのです。

これは遠い過去の話で現在はFacsimile、eMail、Excellデータ、Web（https://order.imic.or.jp/login/）などで発注されてきますし、ごく稀ですが外出先からとても緊急ということでお電話をいただき受付ということもあります。ただFacsimileは減少傾向にあり、今は何らかデータかWebというのが主流です。こちらを受付の担当者が業務統合管理システムに取り込んで納品まで一元管理しています。Facsimileで受付した場合は直ぐに取り込むことが出来ませんので、まずはデータ化してからシステムへ取り込みます。

また、私たちの部門ではお問合窓口を個別ユニットで設けるのではなく、受付の担当者がお客様への対応も担っています。発注確認、納期予定、指示の変更や

所蔵確認、パスワード失念などなど色々な声に丁寧にてきぱきとお応えしていく必要があります。てきぱきと言ってもあまりに事務的ではお客様も気分よくありませんから、サービスに関する広範な知識に加えて高い対人技術も求められます。現在は4月に社内のジョブローテーションから戻ってきた女性が、以前よりも更にアップした仕事力で受付ユニットをまとめながら日々、お客様からの声にお応えしています。

2-2．所蔵調査や提携先

IMICの文献複写は殆どをIMIC所蔵資料と出身母体である慶応義塾大学の医学図書館の所蔵資料を使用してのインハウスで賄っています。お申込をいただいた文献のデータはシステム的に各図書館へ振分けられますが、これから漏れてしまうデータもあります。

調査担当者はこれを迅速に振分ける作業も担当するため、両方の所蔵に関して長けている必要があります。彼らの所蔵記憶量には驚かされます。依頼書を見ただけですぐに所蔵館を言い当てます。

これに加えてあやふやであったり不確かな文献情報の調査もまた彼らの職務です。いろいろなツールを駆使しながら、これまで培った経験とあわせて次々と解決していきます。

更にインハウスで賄いきれない分を取寄せるべく、所蔵の調査や提携機関への依頼などを並行して行っているのです。

そんな業務に従事している彼らはなかなか多くを担当するため、寡黙にひたすら任務を遂行しています。精度と効率も大事ですがそれと同じくらい集中力と粘り強さも要求されるお仕事です。そんな時でも私は一切気にせず様々な用事を頼んだりしますから非常に迷惑です。

短納期化が進んでいる現在では全工程においてお客様へいかに迅速・正確にお届けできるかが課題です。彼らは私の邪魔などものともせず、日々改善策を探りつつ慌しくも頼もしく作業を進めていきます。

2-3．複写作業

つぎに複写作業の現場へやってきました（図書館にいる様をイメージしてください）。図書館と言うところは実に落ち着きますし、なにより静かなのが素晴らしいですね。

そんな秩序を乱す連中が複写の作業に従事する者たちです。ここからはデータ云々ではありません。依頼書を持って書庫へ入り、たくさんの専門書が配列された本棚（書架）から目的の資料（バックナンバー用に製本された雑誌や単行本）をどんどん取り出してブックトラック（本を運搬する台車）に積み込み、ガタガタと複写の作業場へ移送します（資料を取り出す作業者は直ぐに次の取出しへ戻っていきます）。ここで指定の文献が掲載されていることを確認しながらコピー前の最終準備に入ります。

準備が終わった資料はコピー作業へ送られ、直ちに作業者がマシーンのごとくひたすらコピーしていきます。コピーといってもイメージされるコピーとは違うはずです。普通は原稿をセットしてスタートボタンをポンと押しますが、我々はマシーンですから複写機の蓋を開けたままにしてガラス面に本を開いて両手で押さえ、足踏み式のスイッチをカチカチ踏みつけながら1ページ1ページ素早くコピーを繰り返してゆきます。その素早さは尋常ではありません。あっという間に紙が排紙トレイに積みあがってゆくので、うっかりすると出てくる紙の邪魔をしてしまって詰まってしまいます。この域に達するには想像を絶する試練があったと思われますが、しかし人間は訓練しだいでかなりの高みに到達できることを感じされられます。

こうしてコピーされた文献は指定内容、画質、その他の付帯オプションに関する合否判定にかけられ、基準にクリアしたもののみが納品担当へ送られて最終段階へ向かいます。合否判定者は依頼書の内容と照らし合わせながら正確・迅速に判定を進めていきます。実は前述の文献確認と合否判定では責任感を忘れないように実施者の記録を取っています。私は失敗を恐れてこの作業には加わえられないよう巧みに逃げ回っているのです。

また、コピーが終わった資料が一定程度溜まってくると「返本」と言って書架へ資料を直す作業が始まります。無論、先ほど出してきた本を直すのですからたくさんの量になります。

「まさに屈強な男達の職場」といった印象を持たれていると思いますが、こちらも過去はそうでしたが時代は変わりました。現在では女性比率のほうが高いのです。それでも大変な作業であることに違いはありませんから、私は手出しなどせずにすべて彼ら･彼女らにお任せしています。

ここまででお気付きになったでしょうか？文献複写では予め在庫のように撮り貯めしておくことは出来ません。毎回の注文が異なる文献であるので都度、指定された文献を探し出しては複写するのです。ある意味でオーダーメードかセミオーダーメードです。「それならPDFにでもして印刷したら効率的じゃない？」とお考えの方もいるかもしれませんが、それは著作権の問題で非常に難しいのです。ましてや無許諾で電子化など論外なのです。

2-4．納品処理と発送

幸いにも私たちは多くの方々にご利用を頂いていますので納品先も沢山になります。私たちは色々なルートを準備してこれに対応していますが、お届け時間などのお約束の関係から出庫時間管理も非常にシビアです。

先の品質チェックを経て暫時文献複写物が流れてきますので、正確かつ効率的に納品単位に仕分けをします。一口に納品単位といっても個人や部署などなどお

客様のご要望は多岐にわたりますので、分類も非常に多くなってきます。仕分けした文献数を確認しながら納品書を発行したり、同封する書類を準備しながらつぎつぎに封入していきます。それに合わせて発送伝票も組み合わされるのです。一箇所で行われているので工場のラインみたいです。

これらとお届先や時間から最適なルートを選択し、漏れなく発送していくさまは見ていて正にプロの仕事と賞賛したくなります。

このユニットは最後のチェックポイントでもあるので、よしんばここまで以前のチェックポイントをすり抜けた規格外も必ず鹵獲します。納品関係の作業に加えてここまで担っていますから凄い奴等です。私のような者には到底務まらないことは明らかです。

こうして文献複写物を皆様のもとへお届けいたしていると言うわけです。

3．文献統合管理システム.

こちらはIMICユーザー会などでもご紹介をしている比較的新しいサービスです。お客様ごとに専用のデータベースをご用意するAPS方式で「I-dis」という名称で展開しています。幸いなことにサービスの提供開始以来、非常にご評価を頂き多くのお引合いをいただいて現在に至っています。

このデータベースは自社開発・構築でサービス展開していることが強みです。自社品データベースの構築支援により培われた文献情報の収集や管理能力、ニーズの把握力や提案力に加え、それに合わせたカストマイズに柔軟・迅速にお応えできる点をご評価いただいていると考えています。

文献複写物提供サービスとは異なるサービスですが、文献情報を扱うという意味では共通点もあり、私たち部署のスタッフ力を結集してご提供にあたっています。

この部門はデータのハンドリングが中心で、文献複写と異なりデスクワーク中心です。もちろん文献も扱いますが文献情報（書誌事項）の確認や入力など、製造するのではなく利用していく側です。

3-1．日常の業務

データベースのレンタルなので普通はシステム的な管理が中心かと思われるでしょうが、実はこのサービスでは文献情報の収集やデータ作成、登録代行でのトータルサポートが強みであり、ご評価を頂いている点でもあります（システム的な管理やメンテナンスはシステム開発課が担当しています）。

納品はと言いますと文献複写のような成果物とは違い、お客様からのご依頼に基づいて取寄せた文献情報と付随情報のデータであったり、そのデータをI-disへ代行登録することが納品になったりします。文献の取寄せは定期的に届く検索結果から始まることもあります。この文献は前述の文献複写スタッフによって準備されます。

3-2.スケジュール管理

こう書いてみますとあっさりしていて比較的容易そうに感じますがそうでもありません。お客様それぞれの仕様に合わせてデータ作成をするのでなかなか大変です。スタッフでお客様を分担で担当しながら、それぞれの納期に合わせてスケジュール管理をしながら進めていきます。一つのデータもないがしろには出来ませんから、その管理も作業同様に緻密さが要求されるのは当然です。スケジュールはシビアに管理されていますから、彼らのスケジュールカレンダーはびっしりと埋っています。反対に私のカレンダーは真っ白です。怠け者でがさつな私には向いていない仕事だと言うことが分かってきました。

3-3.文献データ作成と納品

彼らの周りには職種柄おおくの文献が集まってきます。それは何千と言う膨大な量です。識別帳票は付けられていますが、これほどの量の文献からよく間違えずに文献情報や周辺データを作成をしたり、きちんと分類して収納管理していて本当に驚かされます。ひとつふたつなら私でも頑張れば管理できますが、彼らはいったいどうやっているのかとても不思議でなりません。

納品に関しては文献複写と異なり受注日が納品日と言うことはないのですが、多くのお客様にご利用いただいているので、結果的に殆ど毎日が納品日となります。

CD-ROMに記録して納品と言うこともありますが最近はI-disへの代行登録（アップロード）が主流になってきました。データアップロードの前は緊張感が漂います。何せ不適切なデータであることなど決して許されませんから、何度もチェックを経て作成されたデータといえでも今一度、細部まで厳しく再確認が施され、加えてアップロード用の型式へデータ変換するなどシステムへの登録準備がちゃくちゃくと進められていきます。

このときに話しかけたりして邪魔をしてしまうとミスや遅れにつながってしまうと思い、どんな忙しそうでも私は手伝いなどせず静かに見守ることにしています。

無事にアップロードが終わることが常ですが彼らの仕事はこれで終わりではありません。アップロード後は納品先であるI-dis上での再確認を行います。ここまでが無事に終わって初めて一つの納品が完了という運びになります。

3-4．新たにサービス提供を開始する

新たにお引合いをいただいた際はサービスのご提供開始までに色々と準備があります。先ずは営業課の担当者がお客様からご要望を伺いながら仕様やスタート時期などを打合せしてきます。

ここから先が彼らの仕事になります（機能カスタマ

イズなどはシステム開発課が担います)。仕様に合わせて必要な工程を組みながらスタート時期に間に合わせるための作業見積もりを行って、日常のスケジュール内に繰り込んでいきます。

殆どの場合は既存データベースからのリプレイスなので、データ移行や整備などが必要になります。

多くの場合、何千というオーダーのレコードに対して行うために作業ボリュームも大きくなりますので、この初期のデータ整備がなかなか大変です。システム的に行えるところは問題ないのですが、たいがい肝心なところは人の判断が必要になります。例えば重複しているレコードのマージでは、それぞれに不足している項目を単純に補い合わせるだけではなく、データの取捨選択や統合などのジャッジを行いつつ正確に整備していくのです。ほかには書誌事項の不足を補うために検索をして調査をしたり、統一されていない表記の統一化など機械的には難しい作業もたくさんあるのです。

もう一つ大事な準備があります。利用者のユーザー登録です。こちらはお客様によって数に開きがありますがやはり、何千というオーダーになってくるとボリューム感のある作業になります。

こうしてデータベースそのものの準備とデータ、ユーザー登録など双方の準備が整うといよいよ検証環境で動作や運用シュミレーションを行い、カスタマイズ機能の動作確認とチューニング、運用性・メンテナンス性の評価と調整など本稼動に向けた最終段階に入ります。このフェーズが終了すると本環境へ実データを流し込み、めでたくカットオーバーということになります。そうして既に稼働中の仲間たちに加わって歩み始めます。スタッフたちにとっては子供が一人増えたような感じでしょうか?

4. おわりに

長々お付き合いを頂いてきましたがそろそろ終わりにしようと思います。

私たちの部署はどちらかと言うと裏方的な部門ですし、世の中的には非常に認知度の低い職種です。またお客様とお会いすることも非常に少ないですから、サービスをご利用いただいていても作業の様子までは想像しにくいかと思います。

今回はスタッフの人物像まで迫りませんでしたが、最初にお話いたしましたように私たちは裏方的存在の部署です。人知れずひっそりと仕事を進めるプロフェッショナル、ということでどんなスタッフが活躍しているのかは秘密にしておきます。

ただ、お届けしているサービスを私たちがどの様に生み出しているのか、少しでもお伝えできていたらと思います。

これからも皆様と末永いお付き合いが続きますと私たちも幸せです。

それでは、さようなら!

あいみっく図鑑

作・絵
A. K.

編集後記

■ゴールデンウィークに琵琶湖へ行ってきました。江姫ゆかりの長浜へ足を延ばす時間がなかったのが残念でなりません。せめて延暦寺で江姫の伯父·織田信長に思いをめぐらせようとしましたが、ゴマ豆腐の黒蜜かけの美味しさに心奪われてしまいました。（あまのじゃく）

■4月、同期5人揃って入職11年目を迎えました。私は部署異動がありました。新鮮な気持ちで毎日過ごしています。一人娘は年中組になりました。今は流行りのAKB48に夢中、毎日歌って踊ってかわいいものです。（ダメ母）

■例年は7月からクールビズを導入していますが、今年は節電の影響もあり前倒しして6月から実施しています。お客様の前に出る営業担当としては少し違和感を感じるのですが、正直なところ大変助かっています。ご理解頂きありがとうございます。（ジーパン）

＊編集室からのお知らせ：「あいみっく」は今号より通巻ページを記載いたします。

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

ファーマコビジランスサービス

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

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

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

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

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

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

文献複写・検索サービス

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

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

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

ハンドサーチサービス

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

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

翻訳サービス

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

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

データベース開発支援サービス

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

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

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

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

学会・研究支援サービス

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

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

出版物のご案内

■ 医学会・研究会開催案内(季刊)
高い網羅性でご評価いただいております。

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