あいみっく

33(3) 2012

CONTENTS

Editorial
一医学研究者の絵画鑑賞に関する体験的小考察 …… 佐藤 靖史 43(1)

年間シリーズ 小児医療
第2回 小児の臨床試験 …… 中村 秀文 44(2)

医学統計学シリーズ 第22回
WinBUGSを用いたベイジアンメタアナリシス …… 森實 敏夫 47(5)

連載 論文発表の倫理⑰
撤回される麻酔科論文172編の波紋 …… 山崎 茂明 56(14)

「この人・この研究」
第15回 成川 衛先生 …… 60(18)

IMICだより …… 62(20)

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

表紙写真

お祝い事には、紅白が欠かせません。そういえば開店祝いの大きな花輪、最近見かけないなぁ。

あいみっく Vol.33-3

発行日　2012年8月31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、田村希世子、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

一医学研究者の絵画鑑賞に関する体験的小考察

東北大学加齢医学研究所　腫瘍循環研究分野
教授　佐藤靖史

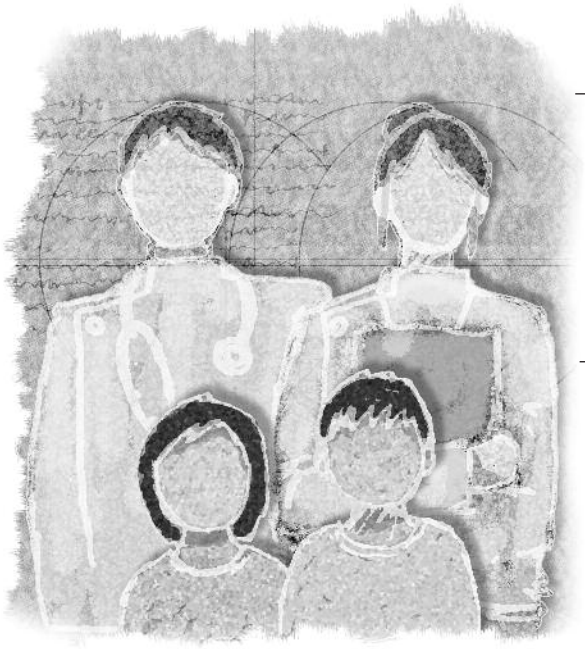
エディトリアルとは論説文として自らの意見を主張するもののようであるが、ここでは全く個人的な感慨や感想を散文的に記述することを前もってご容赦頂きたい。

美術館に行って所蔵する絵画を見る事に殊に喜びを見出すようになったのは、ニューヨーク大学にポスドクとして2年半勤務したことに因る。最初の1年はそのような余裕の全くない、研究室とレジデントを往復して研究に明け暮れる毎日であったが、1年が経過し、日本から恩師とその研究室員の来訪を受け、マンハッタン市内観光としてMOMA、メトロポリタン、グッゲンハイムを回ったことで、突然眼を見開くこととなった。本物に身近に接することがいかに大切なことであるか、改めて気づかされる。

ごく最近のことであるが、会議で上京した折、帰りの新幹線の時間を調整して東京都美術館を訪れた。もちろん今まで対面を果たせなかった「真珠の耳飾りの少女」に会うためであったが、どうしてもしっくりと来なかったのは、入館して彼女にたどり着くまでにかなりの時間を要したことと、照明の薄暗さの故にブルーが期待していたほど鮮やかに感ぜられなかったことに因る。有名な美術品が日本に来たときに有りがちなこととして、やはりそれが在るべきところでゆっくりと鑑賞するに限るということを肝に命ずる。次にオランダに行く機会があれば（3年後の予定）、何としてもハーグまで足を延ばさねばなるまい。

昨年秋、国際学会に招かれてポーランドのクラコウを訪ねる機会を得た。クラコウはポーランドの京都と称されるポーランド王国時代の首都で、近くはシンドラーのリストの舞台としても有名な街である。調べると、旧市街地にあるチャルトリスキ美術館がダ・ヴィンチの「白貂を抱く貴婦人」を所蔵しているとのこと、そのときからクラコウを訪ねる1番の目的は、「貴婦人」と対面することとなった。しかし、勇んで訪ねてみると美術館は改修工事で閉鎖中、「貴婦人」はマドリードに貸し出されていて対面を果たすこと叶わず。仕事で訪れる際の美術館巡りとて、過剰に期待することは厳に慎むことが肝要である。

3年前、ウィーンで開催された国際シンポジウムに出席した。もちろんクリムトの作品群を見ない訳にはいかない。ベルヴェデーレ宮殿やウィーン分離派会館などを巡ってクリムトを堪能したが、このときクリムトと同じ位に、いやそれ以上の圧倒的な迫力で迫ってきたのは、それまで全く知らなかったシーレの作品群であった。このような予期せぬ一期一会こそ、訪問先での美術館巡りの醍醐味であり、だから止められない。



シリーズ小児医療 第2回 小児の臨床試験

中村秀文

国立成育医療研究センター臨床研究センター治験推進室長

臨床試験とは、人を対象とした臨床研究の中で、特に薬・手術等の治療もしくは予防介入手段について、前向きに評価を行う研究のことである。このうち、薬事法上の承認申請を目的として行う臨床試験のことを、我が国では治験と呼んでいる。治験は、一般的には製薬企業がスポンサーとして行われるが、最近では、医師が自ら研究費を獲得して「自ら治験を実施するもの」となって実施する医師主導治験も、積極的に行われるようになってきた。臨床試験は、治療法・予防法の効果や安全性を科学的に評価するために必須であり、臨床試験の実施なくして、EBM （Evidence-based Medicine）に不可欠なエビデンスの構築はできない。

＊

昨今では、診療ガイドライン作成もEBMに基づいて行われるようになっている。Minds診療ガイドライン作成の手引き2007[1] にあるように、診療ガイドラインを作成する際には、医療者が臨床現場で直面する疑問をクリニカル・クエスチョン（clinical question）として提示し、これに対するエビデンス検索（論文検索）を実施し評価する。クリニカル・クエスチョンの作成の仕方としてPI(E)CO形式というものがあるが、これは「どのような対象に、どのような治療を行ったら、治療を行わない場合に比べて、どれだけ結果が違うのか」という文章構成を以下の成分に分けて考える形式である[1]。

P: patient, population, problem
（どのような対象に）
I (E): intervention, indicator, exposure
（どのような治療を行ったら）
C: comparison, control
（治療を行わない場合や他の治療に比べて）
O: outcime
（どれだけ結果が違うか）

このようなクリニカル・クエスチョンをもとに、文献検索を行い、文献の批判的吟味を行ったうえで、エビデンスレベルの分類分けをし、推奨の程度を決定する。実はこのPI(E)CO方式は、まさに臨床研究・臨床試験を立案するためのリサーチクエスチョンを考える方法とまったく同じである。

エビデンスレベル分類は以下のようになっている。

I. システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス
II. 1つ以上のランダム化比較試験
III. 非ランダム化比較試験
IVa. 分析疫学的研究（コホート研究）
IVb. 分析疫学的研究（症例対象研究、横断研究）
V. 記述研究（症例報告やケース・シリーズ）
VI. 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

＊

このエビデンス分類から見ても解るが、ランダム化比較試験が臨床研究の中でも最もエビデンスレベルが高いとされている。我が国では、ランダム化比較試験に抵抗感を持つ医療者もまだ多いようであるが、エビデンスを構築するためにはランダム化比較試験の実施が世界的標準と考えられていることを忘れてはならない。特に小児の臨床試験は、成人と比べて困難な面も多いと言われているが、臨床試験を実施しない限り、新しい治療法の有効性・安全性を適切に評価することは出来ない。可能な限りランダム化比較試験を実施し、また無理な場合は適切なヒストリカルコントロールとの比較を行う等、可能な限りエビデンスレベルの高い臨床試験を実施すべきである。臨床研究・臨床試験に精通することは、すなわちエビデンス評価の方法に精通していることを意味する。臨床研究·臨床試験に習熟すれば、その技能を用いて、自分自身や施設の医療レベルを適切に評価し、その向上に役立てることもできよう。

＊

適切な臨床試験による評価なく治療を行うことは、

用法・用量、有効性、安全性が十分に評価されないまま経験的に治療を行うということである。我が国で正式に承認されていない治療法については、1）保険医療での治療が出来ないことがある、2）現場医師の責任で処方せねばならず、訴えられた際に負けることがある、3）副作用被害救済制度の対象外となることがある、4）使用実態についての情報が収集されず医薬品情報システムに載らない、などさまざまな問題が起きる可能性もある。このような問題を解決し、我が国の子どもたちに最新の医療を提供するためにも、質の高い臨床試験・治験を実施せねばならない。もちろん小児治験推進策の策定や臨床試験インフラの整備も必要であろう。

*

つい10年ほど前には、小児で頻回採血を行う薬物動態試験や、プラセボ（もしくは対照薬）か実薬のいずれかがランダムに投与される、ランダム化比較試験の実施は、小児では倫理的に許されないと明言する医療者もいた。しかしながら、薬物動態試験を実施しなければ、小児における適切な用法・用量を決定することはできないし、比較試験を実施しない限り、その医薬品の臨床的位置づけを明確にすることは難しいというのが、現在の科学の常識である。実際に、欧米では多くの小児用医薬品について、薬物動態試験が実施され小児の至適用量が決定されているし、またランダム化比較試験も一般的に実施され、新薬の臨床的位置づけの決定が行われている。

*

小児は、いわゆる弱者であることから、臨床試験における苦痛・負担・危険性には特に配慮が必要であり、可能な限りのリスクの回避・軽減を心がけねばならない。例えば、不必要な苦痛を避けるために、また採血による身体への過大なストレスを避けるためにも、採血量・採血回数は必要最小限にするべきである。特に新生児を対象とする場合や採血量が多い場合は、注意が必要である。欧米では一回採血量の上限を1.0 ml/kg、一日総採血量の上限を1.5 ml/kg等と規定している施設が多い。測定法の改良や、採血時期の調節などにより、成人よりも遙かに少ない採血量で測定が可能となることも多い。局所麻酔薬の貼布薬やヘパリンロック等を用いて、採血の苦痛を最小限にすること、また薬物動態測定用の採血は、その他の検査採血と同じ時間に行うことにより、採血回数を必要最小限にすることなども、必要とされる配慮といえる。さらに、侵襲的な検査は必要最低限とし、非侵襲的な検査で代用するなど、できる限りの工夫をすることが求められている。

*

発達に伴い薬力学や薬物動態が変化するために、一律に同じ集団として扱うことが出来ないため、一般的には年長者（例えば5歳以上）での臨床試験がまず実施され、その安全性、薬物動態などがある程度確認された後に、臨床試験の対象年齢を下げていくことも多い。その際には、成人や、高年齢群での安全性のデータを十分に確認した上で、低年齢群（特に乳児や新生児）の臨床試験を開始するべきであろう。

*

薬物動態の検討を行う際には、発達薬理学の十分な理解の上で、成人における薬物動態や、類似薬の小児における薬物動態の情報なども網羅的に評価し、適切な試験をデザインする必要がある。各患者からの採血回数を最少にするポピュレーションファーマコキネティクスや最適サンプリング理論に基づいた少数サンプリングは有用であるが、採血時間に充分に配慮する必要があり、また一般的な薬物動態試験と同様、対象をどのような年齢群にわけ、どの程度の症例数を確保するか等に留意せねば、投与対象となるすべての年齢の情報を充分に収集することは不可能である。薬物血中濃度測定は、医療スタッフにとっても子どもや保護者にとっても負担であるが、適切な用法・用量を決定するための貴重な情報であるために、精度の高い実施を心がけたい。

*

検査値の正常値は年齢によって異なることが多いた

中村　秀文
Hidefumi Nakamura

Profile

1987年	九州大学医学部卒業
1987年	久留米大学小児科学教室
1989年	国立病院医療センター臨床研究部臨床薬理研究室
1991年	トロント小児病院臨床薬理学中毒学部門リサーチフェロー
1996年9月	レインボー小児病院小児薬理学集中治療学部門クリニカルフェロー
1999年	久留米大学小児科学教室
2000年	国立小児病院・医薬品医療機器審査センター主任審査官
2002年	国立成育医療センター病院治験管理室長
2010年	独立行政法人国立成育医療研究センター臨床研究センター治験推進室長

め、可能な限り年齢ごとの正常値を参照することが好ましい。国立成育医療研究センターにおいては、基本的検査28項目について、潜在基準値抽出法を用いて選択的に異常値を除外し、性別及び年齢層別の基準値を設定している[2]。成人と同じ臨床評価法を適応することが難しいことから小児独特の評価方法を検討する、あるいは適切な評価のための工夫をする必要が出ることもある。小児本人の判断·評価能力に制限があるためにしばしば保護者の評価が必要となるが、例えば、症状を日誌につける際に、誰が記載するかを決めておかねば、記載者（本人、父親、母親、教師など）によって判断にブレが出ることもある。また特に学校での評価が必要となる場合には、保護者の了解のもとに教師との連携も十分に取っておかねばならない。

*

ワクチンの治験などを除くと、小児臨床試験の対象は実際の患者であることが多く、また成人と同様の大規模臨床試験を行うことはしばしば困難である。このため少ない症例で適切な評価を行うために、さまざまなデザインの工夫がなされることが多い。プラセボや対照薬との比較を少数例で可能とするためにこそ、交絡因子の排除などに留意し、実施計画書の内容を厳密に規定・遵守することが必要となる。希少疾病では、適切な評価方法の決定にも十分な準備がかかり、診断法や評価法の標準化をまず行う必要があることもある。

倫理委員会や治験審査委員会は被験者保護のための重要なゲートキーパーである。しかし多くの施設では委員会に、小児科医、小児科経験のある看護師、あるいは学校教諭など「子ども」に詳しい委員がいない。小児の臨床試験を審査する際には、少なくとも小児科医あるいは小児科経験のある看護師を加え、また理想的には子どもについて理解している専門外の方も臨時の委員として迎えるなどして、適正な審議を行っていただきたい。

*

保護者からインフォームドコンセントを得ることはもちろんのこと、小児被験者からも「法的規制を受けない“了解”（賛意）」であるアセントを取得せねばならない、ということはヘルシンキ宣言やICH topic E-11にも明記されている。保護者への説明と内容的には異なり、子どもの年齢相応に臨床試験について理解できる範囲で説明し、了解を得るというものである。欧米においてもその内容については、施設間でかなりの差があるようであるが、the Confederation of European Specialists in Paediatrics （CESP）の倫理検討グループから2003年に出された声明[4]においては、一般的な臨床行為の際にコンセントあるいはアセントを取得する際に子どもには以下のような情報を提供するべきであるとしている。

1） どのような治療が行われるか
2） 何故、それが行われねばならないか
3） どのような結果が意図されているか
4） その提案されている治療のベネフィット（利益）とリスク（危険性）は何か
5） 他の選択肢とそのベネフィット（利益）とリスク（危険性）
6） もし何もしなかった場合に何が起きるか

試験開始後も同意の撤回は可能であることなども特に中学生以上には説明すべきであろう。アセントの内容や取得年齢については、まだ我が国におけるコンセンサスは確立していないが、ICH E-11[3]のQ&Aに示された、アセント取得年齢の目安を以下に記す。

*

表：コンセントとアセントの関係

	対象	根拠
同意文書（コンセント）	代諾者(法的保護者)	GCP 省令 50 条
アセント文書	小児被験者（概ね中学生以上）[1]	法的規制なし（IRB・責任医師の判断）
アセント[2]	小児被験者（概ね７歳以上）[2]	法的規制なし（IRB・責任医師の判断）

1）アセント文書あるいは同意文書に、同意の署名と年月日を小児被験者本人が記入すべきである。
2）中学生未満の小児に対してもできる限り小児被験者本人が了解の署名と年月日をアセント文書に記入することが望ましい。本人からの署名が得られない場合、あるいは文書を用いずに口頭でアセントが取られた場合は、代諾者に署名された同意文書に、本人からアセントが取られたことを記載するべきである。

本稿では、小児の臨床試験·治験について、その必要性、留意点、配慮等について概説を試みた。小児に対して臨床試験を実施することに抵抗感がある人もいるかもしれない。しかし臨床試験·治験での評価もせずに治療や診断法を経験的に用いていては、小児に対して害を及ぼす、あるいは不適切な治療をすることにもなりかねない。我が国においても、適切な倫理的枠組みの中でより多くの小児臨床試験·治験が実施されることにより、医療の科学的レベルの向上につながっていくことを期待したい。

*

参考文献

1） Minds診療ガイドライン選定部会. Minds診療ガイドライン作成の手引き2007．編集：福井次矢、吉田雅博、山口直人. 医学書院, 2007.
2） 田中敏章 編著, 新しい小児の臨床検査基準値ポケットガイド: じほう; 2009.
3） 医薬審第1334号「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」（ICH topic E-11）．平成12年12月15日（available from: http://www.pmda.go.jp/ich/efficacy.htm）
4） Levy DLM et al: Informed consent/assent in children. Statement of the ethics working group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP). Eur J Ped 2003;162:629-633.

WinBUGSを用いたベイジアンメタアナリシス

森實　敏夫
Morizane Toshio
公益財団法人日本医療機能評価機構

WinBUGSについて

従来、ベイズ統計解析は理論が構築され解析法や手順が明らかにされていても、計算が複雑すぎて実際の解析を実行することが困難であった。そこに、マルコフ連鎖モンテカルロ(Markov Chain Monte Carlo, MCMC)シミュレーションによって、事後分布を近似的に知ることが可能であることが示され、PCが一般化するとともに過去30年ほどの間に爆発的に進歩した。

BUGSはBayesian inference Using Gibbs Samplingの略で、MCMCの手法を用いてベイズ統計解析を行うためのソフトウェアである。1989年にケンブリッジ大学Medical Research Council (MRC) Biostatistics UnitでSpiegelhalter DJらを中心に始められたプロジェクトによってClassic BUGSプログラムが開発され、さらに英国LondonのSt Mary's Imperial College School of Medicineと共同でWindows OSで動作するWinBUGSが開発された。その後さらに、プログラムのソースコードが公開され、OpenBUGSプロジェクトへと引き継がれている。いずれのプログラムもフリーで公開されており、ベイズ統計解析のために、世界中で活用されている[1)]。

今回は、WinBUGSのインストールの実際から使用法の概略について解説し、ランダム効果モデルメタアナリシスの例について述べる。

WinBUGSのインストール

The BUGS ProjectのWelcomeページの左のサイドバーから（図１）、WinBUGSのページを開く。

WinBUGSのページから、WinBUGS1.4のプログラムファイル、free keyファイル、バージョン1.4.3へのアップグレード用パッチファイルをダウンロードすることが

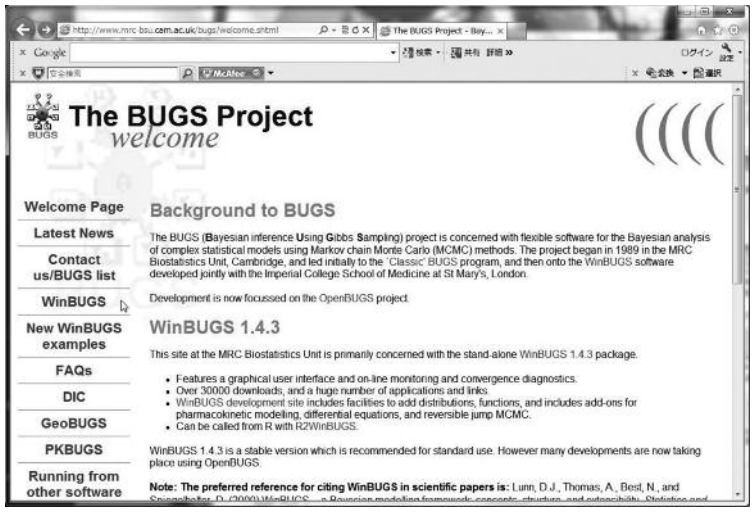


図１．The BUGS ProjectのWelcomeページ（http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/welcome.shtml）
この画面を少し下にスクロールすると、Quick startにファイルへのリンクがある

できる（図2）。

ファイルをダウンロードしたら（図3）、まずWinBUGS 14.exeをダブルクリックして起動する。図4のインストール用の画面が表示されるので、Next>ボタンをクリックしてインストール作業を進める。

プログラムをインストールするフォルダーはデフォルトでCドライブのProgram Filesの中のWinBUGS14というフォルダーとなるが、通常はデフォルトのままとする。Nextボタンで進んでいくとInstallation Completed!の画面となり、そこでFinishボタンをクリックするとプログラム本体と関連ファイルのインストールが終了する。

スタートメニューに設定されているWinBUGS14から（図5）、あるいはProgram Files→WinBUGS14を開いて、WinBUGS14.exeをダブルクリックしてWinBUGSを起動することができる。最初に以下に述べる手順でfree keyのインストールとバージョン1.4.3へのアップデートを行う場合には、WinBUGS14.exeを右クリックして、ポップアップメニューから管理者で実行(A)...を選択してから作業する（Windows 7の場合）（図5）。

上記のごとくWinBUGSを起動したら、図6に示すメニューバーのFileメニューからOpen...を選択して（図10参照）、ダウンロードした3つのファイルの内、WinBUGS14_immortality_key.txtのファイルを開く。

その際には、ファイルを選択する画面で、ファイル名の右側のプルダウンメニューからText(*.txt)を選択すると、テキストファイルであるkeyのファイルが見えてくるので、そのファイルを選択して開く（図7）。

WinBUGSの画面にファイルの内容が表示されるので、ToolsメニューからDecodeを選択し、Decodeの画面で、Decode Allをクリックする（図8）。

これで、プログラムが解錠され制限なく使用できるようになる。

次に、バージョン1. 4. 3へのアップグレードを行うが手順は同じである。今度は、WinBUGS14_cumulative

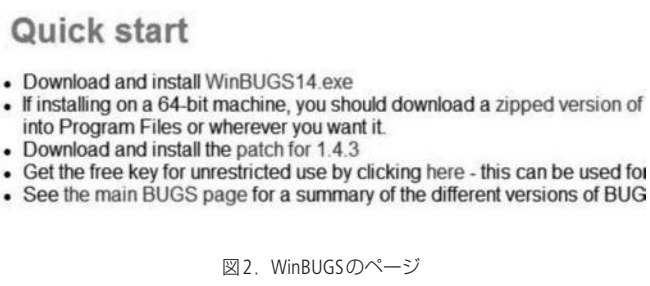


図2．WinBUGSのページ
（http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/winbugs/contents.shtml）
Quick startの部分にファイルダウンロードのリンクがある。それぞれ右クリックしてポップアップメニューから“対象をファイルに保存”を選択して、ファイルを適当なフォルダーにダウンロードする。WinBUGS14.exeがプログラムの本体、patch for 1.4.3がアップグレード用のファイル、hereの部分がfree keyのファイルである

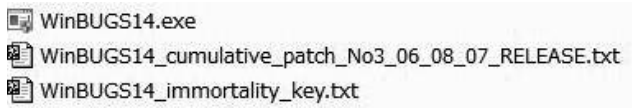


図3．インストールに必要な3つのファイル

図4．インストール画面

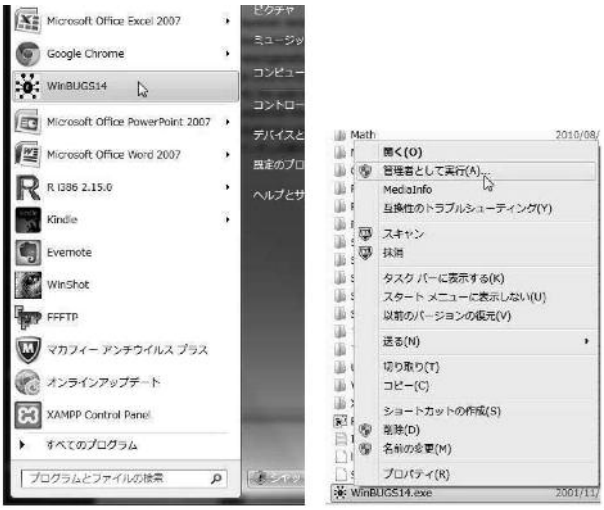


図5．WinBUGS14の起動
スタートメニューからWinBUGS14を選択する。最初にfree keyのインストールとバージョンアップの操作を行う際には、WinBUGS14.exeを右クリックして、ポップアップメニューから管理者で実行(A)...を選択して起動する

図6．WinBUGSのメニューバー

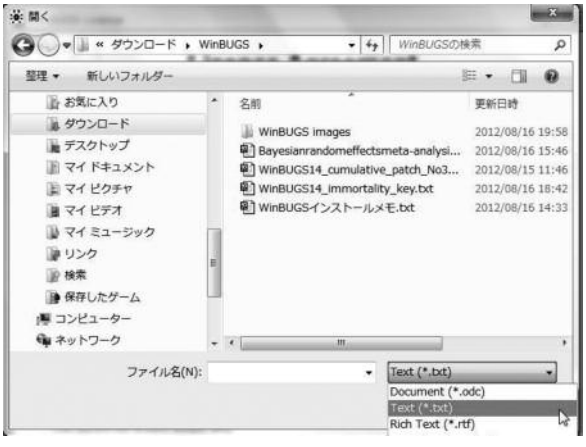


図7．WinBUGS14_immortality_key.txtファイルを選択して開く

_patch_No3_06_08_07_RELEASE.txtのファイルを開いてDecodeする。

バージョンは、HelpメニューからAbout WinBUGSを開いてみると確認できる（図9）。この画面で示されているDoodleBUGSはプログラミングに不慣れなユーザでもWinBUGSが使用できるよう、グラフィカルに変数の関係を描くことによって、スクリプトコード（以下コード）を生成するためのプログラムである。このような方法は、“Directed Acyclic Graph”（DAG）と呼ばれている。

WinBUGS使用法の概略

コードの記述とファイル操作

WinBUGSではRと同様、プログラミングに類似したコードの記述が必要である。しかし、Rと異なり、コードが上から下へ逐次実行されるわけではない。変数の関係を記述するだけで、MCMCを実行して、ベイズ統計解析の結果を得ることができる。従って、短いコードの記述で済むのが大きな利点である。

WinBUGSのコードは少なくとも、1．モデル、2．データ、3．初期値の3つのブロックから構成される。Rと異なり、モデル、データ、初期値を設定すると、モデルにしたがって、MCMCを実行し結果を出してくれる。

WinBUGS用のコードはFileメニューからNewを選択して、新規に開かれた画面に記述する。保存する際にはマイドキュメントフォルダーの中などに適当な名前のフォルダーを作成して保存する。ファイル名には拡張子として.odcが付けられる。

WinBUGSの関数および変数

Microsoft Excelでも乱数の生成の関数があるが、RやWinBUGSでは正規分布、ベータ分布、ガンマ分布、二項分布、ポアソン分布などからランダムサンプルを得る関数があり、それらを利用してMCMCを実行することができる。これら確率論的（stochastic）関数が十分備わっている点が他のプログラミング言語と異なる点である。表1にその一部を示す。

例えばWinBUGSで、x ~ dnorm(120, 0.01)というコード記述すると、xには平均値120、標準偏差10の正規分布からのランダムサンプルが格納される[1]。~はtilde（ティルデ）と読まれる記号である。~では特定の値が格納されるのではなく、実行のたびに異なる値が格納される。

<-は右辺を左辺に同じという意味で、x <- 10というコードはxという変数に10を格納する（代入する）という意味になる。Rではx=10もx<-10も同じように動作したが、WinBUGSのモデルブロックでは<-のみ有効である。一方で、データブロックや初期値ブロックでは=を用いる。例えば、list(mu=1, tau=2)というコードはmuという変数に1を格納し、tauという変数に2を格納するという意味になる。

データを格納する変数のタイプには単一の数値を格納するスカラー（scalar）、一次元の数値の集合を格納するベクトル(vector)、二次元の数値の集合を格納するマ

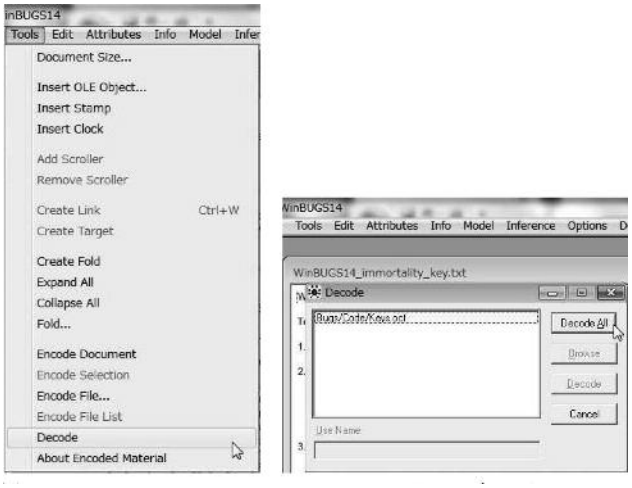


図8．WinBUGS14_immortality_key.txtファイルのデコード

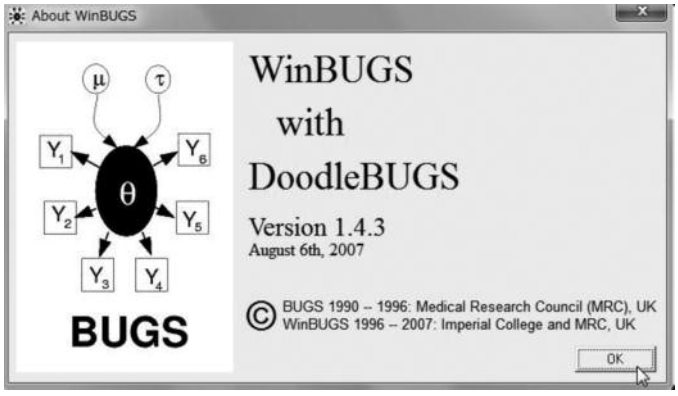


図9．バージョンの確認

なお、バージョンアップをする前は、Version 1.4となっている

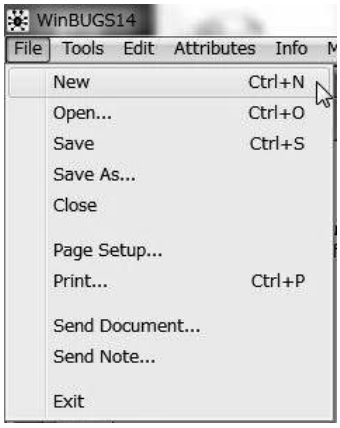


図10．WinBUGSのFileメニュー

他のソフトウェアと同じように、新規ファイルを作成（New）したり、保存ファイルを開いたり（Open…）、ファイルを保存したり（Save）、別名で保存したり（Save As…）、印刷したり（Print…）ができる

[1]Rでは平均値と標準偏差を指定するが、WinBUGSでは平均値と分散の逆数を指定する。τ =0.01は分散= 1/0.01 =100となり、標準偏差=10となる

トリックス(matrix)、さらに多次元の数値を格納する配列（array）がある。さらに、複数のデータを1つにまとめるリスト(list)がある。a=c(1,2,3,4,5)はベクトルとなるが、a[2]は2、a[5]は5となる。すなわち、カギ括弧内の整数で位置を指定する。bがマトリックスの場合、b[,1]は1列目全体、b[1,]は1行目全体、b[5,3]は5行目の3列目の値を意味する。

数学的な関数も多数用意されているが、その一部を表2に示す。

また、Rと同じく繰り返す作業はfor (i in 1:n){ コード }の形式で記述する。これはコードをn回実行するという意味になる。iは変数名の一例で他の名称でも構わないが、i, j, kなどがよく使われる。コードは複数行に渡ってもよい。

WinBUGSでのコードの実行

WinBUGSによるMCMCの実行の手順を簡単な例を用いて解説する。この例では、知りたいパラメータは$\theta=(\mu,\sigma^2)$である。すなわち、母集団の平均値と分散をデータに基づき推定したい。事前分布として、μは平均値0、分散100（精度precisionは0.01）、分散σ^2に対してはその逆数がgamma(0.01, 0.01)に従う分布を想定するとする。測定値が正規分布に従う場合、分散の逆数はガンマ分布に従うが、この例ではガンマ分布の平均値a/b=0.01/0.01=1、分散=a/b^2=0.01/0.01^2=100という分布を想定することになる。データは10個の測定値で-1.76, 0.38, 1.23, -0.67, -0.47, -1.36, 1.41, -0.07, -1.23, 2.35を得たとする。その際のμおよびσ^2の事後分布を求める。

WinBUGSを起動したらFileメニューからNewを選択して新しい空の文書画面を開く。そこに以下のテキスト

表1．WinBUGSの分布関数

分布の名称	WinBUGS の構文	確率あるいは密度関数 f(x)	解説
ベルヌーイ分布*	x ~ dbern(p)	$p^x(1-p)^{1-x}$	x=1 の時は p の確率で x=0 の時は 1-p の確率で起きる事象。例：コイントス。
二項分布*	x ~ dbin(p, n)	$n!p^x(1-p)^{n-x}/\|x!(n-x)!\|$	p の確率で起きる事象が n 回の試行で x 回起きる確率。例：有効率 p の治療で n 人治療して x 人が治癒する確率。
ポアソン分布*	x ~ dpois(lambda)	$\exp(-\lambda)\lambda^x/x!$	単位時間中に平均でλ回発生する事象が x 回発生する確率。
ベータ分布	x ~ dbeta(a, b)	$\Gamma(a+b)x^{a-1}(1-x)^{b-1}/\Gamma(a)\Gamma(b)$	割合（率）の分布。平均値 a/(a+b)、分散 ab[(a+b)^2(a+b+1)]。a が整数の場合 Γ(a)=(a-1)!。Γはγの大文字。
ガンマ分布	x ~ dgamma(a, b)	$b^a x^{a-1}e^{-bx}/\Gamma(a)$	正規分布の分散の逆数はガンマ分布に従う。平均値 a/b、分散 a/b^2。
正規分布	x ~ dnorm(mu, tau)	$\sqrt{[\tau/(2\pi)]}\ \exp[-\tau(x-\mu)^2/2]$	平均値μ、分散 1/τ。τ（タウ）は分散の逆数=precision。オッズ比、リスク比の対数、率差は正規分布に従う。
Student's t 分布	x ~ dt(mu, tau,v)	$\Gamma[(v+1)/2]\sqrt{[\tau/(2\pi)]}[\Gamma(v/2)]^{-1} \times [1+\tau v^{-1}(x-\mu)^2]^{-(v+1)/2}$	平均値μ、分散 $v\tau^{-1}/(v-2)$。
一様分布	x ~ dunif(a, b)	1/(b-a)	平均値 a/(a+b)、分散(b-a)^2/12。
対数正規分布	x~ dlnorm(mu, tau)	$\sqrt{(\tau/2\pi)}x^{-1}\ \exp[-\tau/2(\log x-\mu)^2]$	平均値 $e^{\mu+1/(2\tau)}$、分散 $(e^{1/\tau}-1)e^{2\mu+1/\tau}$。

*は離散型確率分布、それ以外は連続型確率密度分布

を書き込む。通常のテキストエディタ（ワープロ）と同じように書き込むことができるので、修正も容易である。#を頭に付けるとコメントとなり、プログラムの実行時には無視される。

```
model{
    #likelihood
for (i in 1:n){y[i]~dnorm(mu, tau)}
    #y[1]からy[n]がデータであり平均値=mu、
    分散=1/tauの
    #正規分布のからのそれぞれのデータがランダムに
    #得られた値であるというモデルの指示。n=10である。
mu~dnorm(0,0.01)
    #prior for mu（muの事前分布＝正規分布）
tau~dgamma(0.01,0.01)
    #prior for tau (tau=1/分散の事前分布＝ガンマ分布)
    #
    #variance definition
sigma.squared<-1/tau
    #MCMC実行後に標準偏差の値が格納されている変数
    #st.deviation definition
sigma<-sqrt(sigma.squared)
    #MCMC実行後に標準偏差の値が格納されている変数
}
DATA
    #リスト形式でサンプル数nと各サンプルの
    値y[ ]を指定。
list(n=10,y=c(-1.76,0.38,1.23,-0.67,-0.47,-1.36,1.41,-0.07,
-1.23 ,2.35 ))
INITS
    #MCMC実行時の初期値。
    この値でスタートしmuとtauはランダムに移動する。
list(mu=1, tau=2)
```

コードを書き込んだらFileメニューからSaveあるいはSave As...で適当なファイル名を付けて保存しておく。図11にコードの書き込まれた画面を示す（解説部分のコメントは含めていない）。

コードを実行するには、まずmodelの部分をチェックする作業を行う。そのためには、Modelメニューから Specification...を選択し、Specification Toolを表示して、次に、コードのmodelと書いてある部分をダブルクリックして反転して選択した状態にしてから、check model ボタンをクリックする（図11）。これにより、モデルの

表2．WinBUGSの関数

WinBUGSの構文	機能
abs(x)	xの絶対値 |x|
exp(x)	自然対数の底のx乗（exponential）e^x
log(x)	xの自然対数
pow(x, z)	xのz乗 x^z
logit(x)	オッズの対数（ロジット） x/(1 – x)
min(x1, x2)	2つの内の最小値（小さい方の値）
max(x1, x2)	2つの内の最大値（大きい方の値）
sqrt(x)	xの平方根
sum(v[ ])	合計
mean(v[ ])	サンプルの平均値。sum(v[ ])/nでnはベクトルvの要素数（length）
sd(v[ ])	サンプルの標準偏差
equals(x, z)	x=zであれば1を、そうでなければ（等しくなければ）0を返す

四則演算は、足し算は+、引き算は-、掛け算は*、割り算は/である

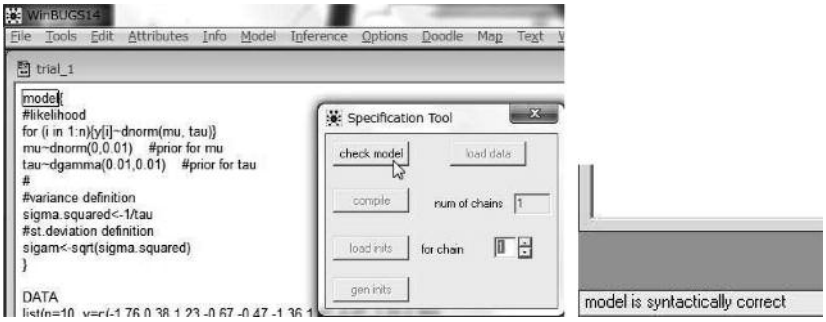


図11．モデルの構文(syntax)のチェック
モデルに問題がなければ、右に示すようなメッセージがウインドウ枠の左下に表示される

構文が正しいかどうかがチェックされる。

問題なければ、ウインドウの枠の左下（Status Bar)にmodel is syntactically correctと表示される。もし、構文に問題がある場合には、カーソルがその位置に移動し、エラーの内容に応じたメッセージが表示される。

モデルに問題がなければ、Specification Tool画面のload dataボタンが有効な状態に変化する。そこで、データをロードする（読み込ませる）が、まずデータの頭の部分のlistと記述している部分をダブルクリックして反転させ選択した状態にする。その上でload dataボタンをクリックする（図12)。データがうまくロードされるとやはりウインドウの左下枠にdata loadedと表示される。

もし、データセットがいくつかある場合は、それぞれのセットについて同じことを繰り返す。

データのロードが成功したら、次にモデルのコンパイルを行う。コンパイルというのは実際に実行されるコンピュータプログラムをモデルとデータに基づいて作成する作業である。

Specification ToolのCompileボタンをクリックする。成功すれば、同様にmodel compiledのメッセージが表示される（図13)。

次に、初期値を設定する。これも、Specification Toolから行う。この例のように、初期値をある一定の値に設定する場合は、コードの中にそれを記述するので、その部分を選択してからload initsボタンをクリックする。この例では、INITSと記述した部分のlistを反転させて、load initsボタンをクリックする（図14)。

また、初期値をそれぞれの分布からランダムに引き出した値を設定するようなコードの場合には、get initsボタンをクリックする。

初期値の設定が成功すると、model initializedというメッセージが表示される。もし、エラーが起きると、the chain contains uninitialized variablesというようなメッセージが表示される。

ここまでで、MCMCを走らせる準備が出来た。MCMCを実行するには、ModelメニューからUpdate...を選択する。Update Toolが表示されるので、MCMCを何回繰り返すかをupdatesに設定する（図15)。なお、Update Toolは上記の初期化手順が成功した場合にのみ表示される。updates回数はデフォルトでは1000回になっているが、通常は1万回で十分である。なお、モデルが複雑で、回数が多いと実行に時間がかかる。updatesの回数は追加される回数なので、最初の実行時には、その回数だけ

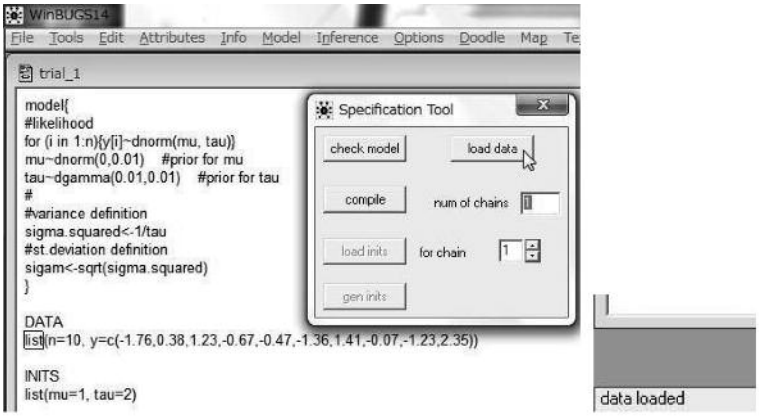


図12．データのロード

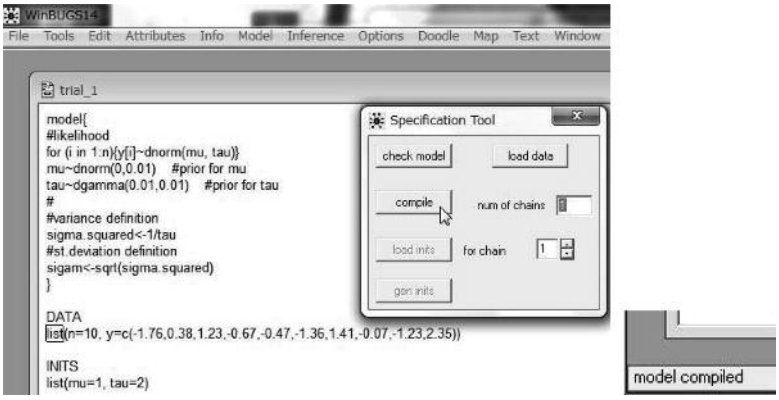


図13．モデルのコンパイル。コードの部分的選択は不要である

MCMCが実行され、iterationの数値がカウンターとして表示され、設定される回数で停止するが、続けて別のupdates回数を設定してupdateボタンをクリックするとさらにその回数が追加される。thinはここでは1、refreshは100のままで実行する。thinを例えば、整数kに設定すると、updates回数×k回実行して、最後のものだけを記録する。

これでMCMCが実行された結果の1万個の変数muとsigmaの値が得られたことになるが、これはburn inとして扱われる。次に、Inferenceメニューから Sample Monitor Toolを開いて、事後分布を見たい変数を設定する必要がある（図16）。

Sample Monitor Toolを開いたら、nodeを設定する。すなわち、MCMCの過程でモニターし、記録する変数名を設定する。nodeの名称は、コード中で使用された名称である。この例では、まず、muと入力してsetボタンをクリックする（図16）。次に、sigmaと入力してsetボタンをクリックする。

これによって、nodeが設定されたので、再度Modelメニューから Update Toolを開いて、updateボタンをクリックする。この際に、updatesの回数を変更することもできる。今回は変更しないで1万回のまま実行すると、iterationのカウンターは20000に変わる。モデルの複雑さにもよるが、正式の解析には5万回程度で十分である。

このように、updateは少なくとも2回実行することになる。1回目のupdateはburn inとみなされるので、それだけではmuとsigmaの事後分布を見ることはできないので注意が必要である。

さて、Sample Monitor Toolで結果を見てみよう。すでに、nodeの設定は行っているので、見たいnodeを選択して（この場合はmuとsigma）、statsボタンをクリックすると平均値、標準偏差、中央値、信頼区間（percentilesで設定できるがデフォルトは95％信頼区間）、採用したMCMCの開始回数と採用した回数などが表示される（図17）。

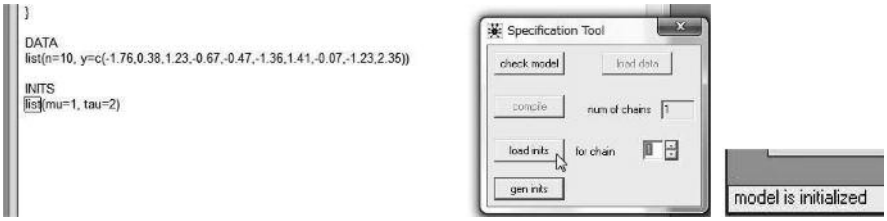


図14．初期値の設定

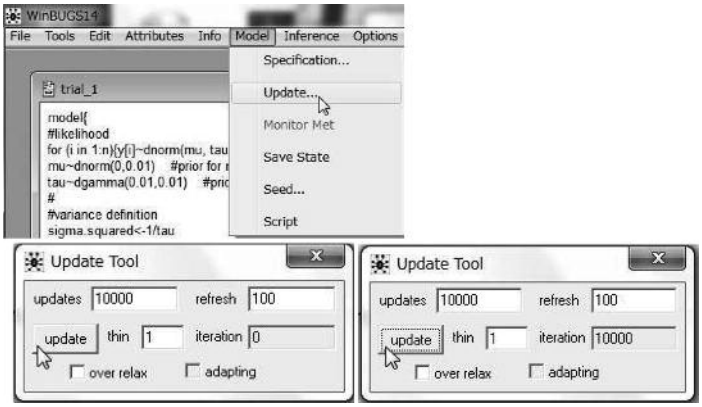


図15．Update Toolの選択とupdateボタンによるMCMCの実行
した右の画面は実行後の画面でiterationが設定されたupdates回数だけ増加している

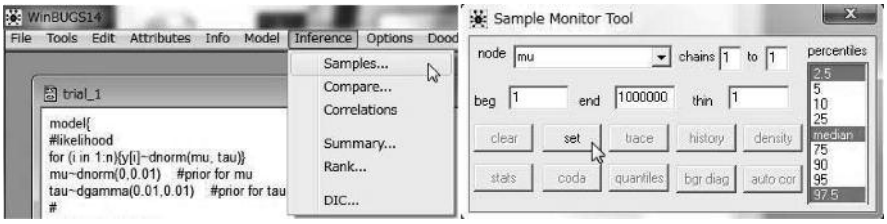


図16．Sample Monitor Toolではnodeを設定し、事後分布を見たい変数名を設定する

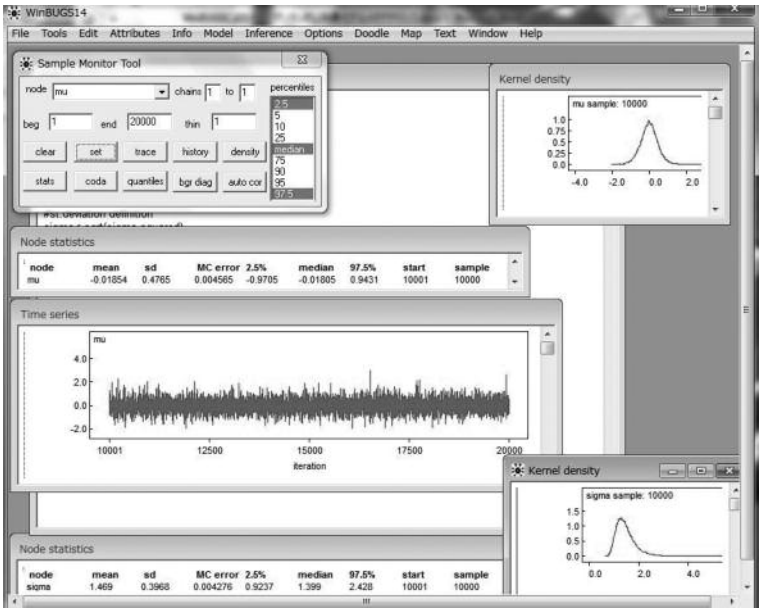


図17．Sample Monitor ToolによるMCMCの結果の表示

densityボタンでは、分布がグラフで示される。historyボタンでは、2万回すべての繰り返しの値、traceボタンでは、refreshで設定された最後の回数の値がグラフ表示される。

WinBUGSによるMCMCの実行のステップをまとめると次のようになる。

1. odcファイルを記述し保存する：model, data, inits ⇔Fileメニュー⇒New, Open, Save, Save As
2. モデルの構文をチェックする⇔Modelメニュー⇒Specification Tool→check model
3. データをロードする⇔Modelメニュー⇒Specification Tool→load data
4. コンパイルする⇔Modelメニュー⇒Specification Tool→compile
5. 初期値を設定する⇔Modelメニュー⇒Specification Tool→load initsまたは/およびget inits
6. Burn in MCMCの実行⇔Modelメニュ⇒Update...→updates回数設定→update
7. モニターするnode（変数）の設定⇔Inferenceメニュー⇒Samples→Sample Monitor Tool→node→set
8. MCMCの実行⇔Modelメニュ⇒→Update... →（updates回数設定）→update
9. 結果を見る⇔Inferenceメニュー⇒Samples→Sample Monitor Tool→stats, density等

ランダム効果モデルメタアナリシスの実行

それでは、k個のランダム化比較試験で、それぞれ対照群の症例数n^Cとその内のアウトカム陽性の症例数r^C、介入群の症例数n^Tとその内のアウトカム陽性の症例数r^Tが表3のようにわかっている場合のランダム効果モデルによるベイジアンメタアナリシスをWinBUGSで行ってみよう。

今回は、例として6個の研究で、次のように、研究の番号順に並べたデータを解析する：rc =c (4, 3, 14, 1, 9,13),nc=c(11,14,19,12,13,47),rt=c(5,1,2,0,7,18),nt=c(13,13,17,13,17,48)

用いるメタアナリシスのモデルは、次のものである[2)]。lnは自然対数を表し、δ_iはリスク比の自然対数である。

$\mu_i = \ln(\pi_i^C)$

$\ln(\pi_i^T) = \mu_i + \delta_i$

$\ln(RR_i) = \ln[r_i^T/n_i^T] - \ln[r_i^C/n_i^C] = \delta_i$

$\delta_i \sim N(\delta, \tau^2)$

すなわち、それぞれの研究のリスク比の対数が平均値δ、標準偏差τの正規分布に従うとするランダム効果モデルである。さらに、各研究の効果指標と分散を統合するのではなく、その元になる症例数のデータに基づいて統合する方法である。

表3．ランダム化比較試験のデータ

	Outcome(+)	Outcome(-)	Sum
Treated: Intervention(+)	r_i^T *	$n_i^T - r_i^T$	n_i^T
Control: Intervention(-)	r_i^C	$n_i^C - r_i^C$	n_i^C

*iは研究番号

WinBUGS用のコードは以下のごとくである。手順は上記の場合と同じであるが、このコードを実行する際には、上記のステップ5でget initsで初期値を設定する。

```
    #Bayesian random effects meta-analysis for
    Risk Ratio
model
{
    #Likelihood
for (i in 1:k)
{
rc[i] ~ dbin(pic[i],nc[i])
    #event number from binomial distribution
rt[i] ~ dbin(pit[i],nt[i])
mu[i] <- log(pic[i])
log(pit[i]) <- mu[i] + min(delta[i],-log(pic[i]))
    #restricted to 1>=pit[i]>=0
delta[i] ~ dnorm(delt,precision.tau)
pic[i] ~ dunif(0,1)
    #flat prior distribution for pic[i].
}
delt ~ dnorm(0,0.1)
    #prior distribution of delt= ln(RR)
precision.tau <- 1/tau.squared
tau.squared <- tau*tau
tau ~ dunif(0,2)
RR<-exp(delt)
    #risk ratio stored
}
```

DATA

```
    #k is the number of studies.
list(k=6,rc=c( 4,3,14,1,9,13),
nc= c( 11,14 ,19, 12, 13, 47),
rt=c(5,1,2,0,7,18),nt= c(13,13,17,13,17,48))
```

さて、得られた結果を図18に示す。

リスク比の中央値0.50(95％信頼区間0.30～1.26)となった。データ部分を書き換えて、他のデータにも使用可能である。

文献

1) Ntzoufras I: Bayesian modeling using WinBUGS. 2009, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA.
2) Warn DE, S. G. Thompson SG, Spiegelhalter DJ: Bayesian random effects meta-analysis of trials with binary outcomes: methods for the absolute risk difference and relative risk scales.Statist Med 2002; 21:1601－1623.

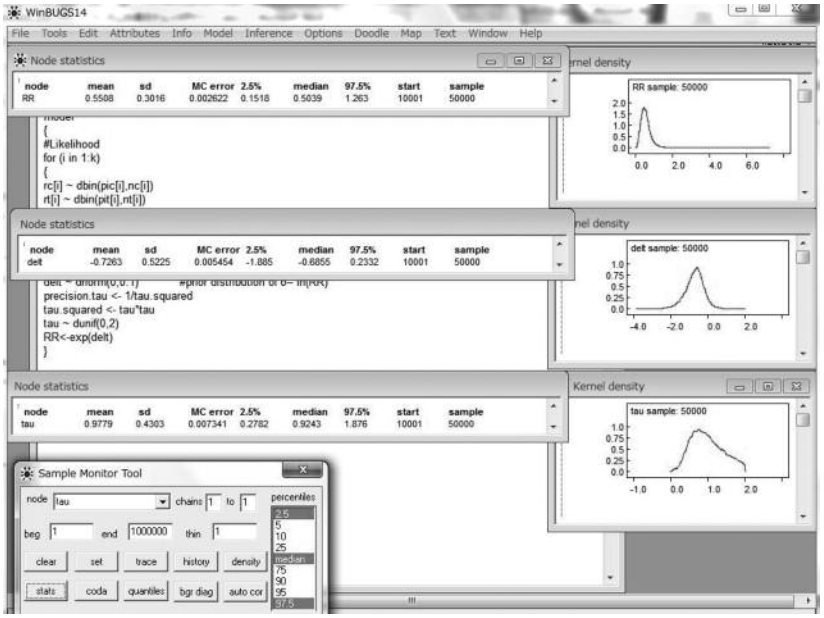


図18．メタアナリシスの結果

撤回される麻酔科論文172編の波紋

あいみっく＊連　載
論文発表の倫理⑰

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

“東邦大元准教授:論文193本、不正か：麻酔科学会が調査”（毎日新聞　2012年5月23日、久野記者）の見出しのもと、新聞紙面でF博士の事例が報道された。この記事は「日本麻酔科学会は22日、会員である麻酔科医が国内外の専門誌に発表した、麻酔薬の投与量などに関する論文193本のデータに不正の疑いがあるとして、本格的な調査に乗り出したことを明らかにした」という内容であった。不正論文数の規模の多さだけでなく、その多くが臨床研究論文であり、治療のエビデンスとして利用されるものであるだけに、根拠に基づいた医療（EBM）の視点からも無視できない。

2012年6月28日付けで公表された日本麻酔科学会によるF博士論文調査特別委員会の報告[1]は、調査対象になる論文数を識別することから始め、研究が行われた機関への訪問、F博士と主要な共著者との面談なども行っている。1991年から、博士の生産論文数は、全249編になり、そこから調査対象として除外した記事は、総説20編、症例報告13編、そしてマギル大学留学中に発表した4編になり、最終的な調査対象論文数は212編の原著論文となった。研究対象から見ると、犬を中心とした動物実験論文が60編、臨床研究が152編で、ランダム化比較試験(Randomized controlled trials ： RCT)を二重盲検法で行ったとする論文が126編になっていた。

結果は、ねつ造が無かった論文が3編、ねつ造があった論文が172編、ねつ造を判断するための十分な情報が得られなかった論文が37編であることを明らかにした。

この事件の発端となったのは、Anaesthesia誌の統計コンサルタントであるCarlisle博士からの、F博士による168編のランダム化比較試験による論文をねつ造と指摘した記事[2]であった。2012年3月8日付けのAnaesthesia誌の電子版で発表された時は、合計169編と重複論文が1編混入していた。さらに、海外誌からの問い合わせが続き、この事件に関係する23誌の麻酔科学系雑誌の編集長が連名で協力して対処することになった。2012年4月9日付けで“Joint Editors-in-Chief for Determination Regarding Papers Published by Dr. Yoshitaka Fujii”を発表し、Carlisle博士のリストに掲載されていない25編の調査対象論文を、PubMed/Medline検索から見つけ出し、合計193編を付録に示した。このドキュメントは、調査特別委員会報告の52頁から66頁に組み込まれている。日本麻酔科学会は、これらのリストに日本語で発表されたものも加え、ねつ造論文調査を行ったものであり、ねつ造論文が増加する可能性がある。

今後、172編の撤回処置がなされることになるが、最終的には200前後になるかもしれない。F博士のねつ造論文が、医療の質へ果たす影響を、ランダム化比較試験（RCT）の論文生産データを示しながら検討してみたい。

なお、本事例について、インターネット上で、Retraction Watch[3]と世界変動展望[4]が、早くから取り上げ、活発な議論を展開していた。

2．ランダム化比較試験論文の生産と撤回論文

EBM(Evidence-Based Medicine)に果たす臨床研究や、特にランダム化比較試験(RCT)の重要性は、広く伝えられている。

PubMed/Medlineを用いて、RCT論文の出版年による年次変化を、世界と日本に分けて1990年から2010年の期間で示した（図1）。図から日本のRCT論文生産が、世界の変化と同様に進展していた。これらの論文の量的な把握とともに、不正や誠実な誤りによる論文撤回状況についても表1に示した。ランダム化比較試験については、出版タイプで限定し、日本の論文はアドレス欄（affiliation）にJapanとあるもので識別した。2012年6月現在で、日本のRCT論文は、8,208編が検索され、世界のRCT論文に占めるシェアは2.5%である。さらに、不正や誠実な誤りを含め、掲載が撤回されたRCT論文は148編であった。この世界の148編に、F博士によるねつ造論文が加えられることになる。

今回のF博士の事例について、PubMedを使い、博士が著者になっているRCT論文を検索し、同姓でイニシャルが同名な別人などを除外すると、122編が特定できた。このF博士の論文の特徴は、122編のうち112編（92%）が筆頭論文になっている点である。そして、この122編は、PubMedからみて日本のRCT論文（8,208）の1.5%

に相当する。今後撤回処理が進むと、最終的に世界で撤回されたRCT論文（148+122）の45.2%を占めることになる。撤回された論文に占めるシェアを考えるとF博士事件の大きさが分かる。

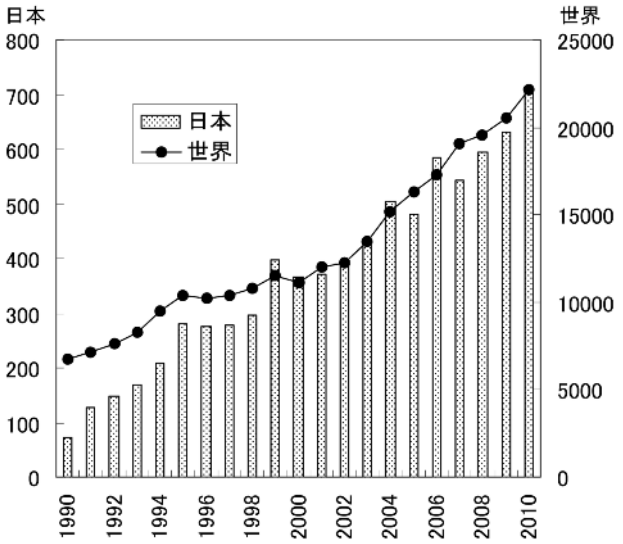


図1　RCTによる論文数変化(1990-2010)
（Source：PubMed 12 August, 2012、出版タイプでRCTを識別）

表1 RCT論文の生産数と世界・日本の撤回論文数

出版タイプ	世界(A)	日本(B)	B/A	撤回（世界）	撤回（日本）
RCT	324,236	8,208	2.5%	148	6

Source: PubMed 1 June, 2012(2100万件)

3．疾病主題から見た世界のRCT論文の生産と日本のシェア、麻酔科学分野の位置

PubMed/Medlineは、統制された用語集であるMedical Subject Headings（MeSH）により索引されており、MeSHを活用し詳細な検索が可能になっている。そこで、世界のRCT論文を疾患別に分け、日本論文の占めるシェアを明らかにすることで、日本が寄与している領域を識別してみた。疾病グループは、MeSHリストのCカテゴリーをもとに25に分割し、さらにカテゴリーF3にまとめられた“Mental Disorders”も含めた。またカテゴリーE3“Anesthesia and Analgesia”を加えることにより、RCT論文の生産に占める麻酔科学領域の寄与状況を明示したいと考えた。

世界と日本のRCT論文を、疾病グループと麻酔科学分野別に、出版タイプとMeSH(Major Topics)により特定した。表2では、世界のRCT論文生産に占める日本のシェアの多い順にまとめた。1位は日本シェア5.1%の“Digestive System Diseases”、2位は日本シェア4.2%の“Neoplasms”、そして麻酔科学領域が日本シェア4.0%で3位に入っていた。しかし、このRCT論文生産に占める日本の麻酔科学領域の寄与は、F博士による大量のねつ造論文により増強されたものであった。同分野の研究者への背信行為になるだけでなく、EBMの知識基盤への信頼を傷つけ、誤った医療サービスに結びつく危険がある。

なお、上位3分野の他に、日本論文シェアが3.1%を超える分野は、Endocrine System Diseases（3.6%）、Male Urogenital Diseases（3.5%）、Cardiovascular Diseases（3.1%）、Nutritional and Metabolic Diseases（3.1%）などであった。

4．日本のRCT論文はどのような雑誌と機関から発表されているのか

PubMedを通して得られた8,208編の日本のRCT論文（2012年6月調査）を対象に、1位から29位までの32誌の掲載誌ランクを作成した（表3）。トップは217論文のAnesthesia and Analgesia誌であり、麻酔科学の雑誌が32誌中9誌を占めていた。さらに、上位10誌で見ると、5誌が麻酔科学専門誌であった。日本の麻酔科学領域において、RCT論文の生産が活発であることが明らかになった。

日本のRCT論文を対象に、筆頭著者の所属を調査し、表4にまとめた。大学・附属病院、病院、企業、国立がん研究センター、その他の5種類に分けてみた。資金の出所についてまとめてはいないが、多くの企業支援による臨床研究が行われ、大学所属の研究者の名前で発表されているだろう。企業所属の著者を筆頭にした論文は、2.3%を占めるだけであった。

5．ガイドラインへの引用とシステマティックレビュー

RCTを含む臨床研究の成果は、システマティックレビューをへて、診療ガイドラインなどにまとめられ、臨床家の意思決定に役立つ。麻酔科学領域では、日本麻酔科学会が「医薬品ガイドライン」を学会HPで公開している。F博士の論文が、専門家によるシステマティックレビューをへて、このガイドラインに引用されているか調査した。結果は3編のF博士論文が「医薬品ガイドライン」に引用されていた。3編中2編はねつ造された論文であり、1編はねつ造を判断するに足る情報が得られなかった論文であった。この3編について簡単に記載すると以下のようになる。

（1）「医薬品ガイドライン2」

鎮痛薬・拮抗薬フルルビプロフェンアキセチル。「プロポフォールによる血管痛を緩和できる」エビデンスとして引用されていた。論文：Numazaki M, Fujii Y. Reduction of emetic symptoms during cesarean delivery with antiemetics: propofol at subhypnotic dose versus traditional antiemetics. J Clin Anesth. 2003; 15(6):423-7.（日本麻酔科

表2　疾病主題と麻酔分野から見た世界のRCT論文の生産と日本のシェア

カテゴリー	疾病主題(MeSH Major Topic Cカテゴリー)	世界	日本	日本シェア
C6	Digestive System Diseases	21,003	1,065	5.1%
C4	Neoplasms	28,823	1,223	4.2%
E3	Anesthesia and analgesia(E3カテゴリー)	14,298	567	4.0%
C19	Endocrine System Diseases	13,197	481	3.6%
C12	Male Urogenital Diseases	14,455	512	3.5%
C14	Cardiovascular Diseases	43,283	1,334	3.1%
C18	Nutritional and Metabolic Diseases	19,143	586	3.1%
C11	Eye Diseases	7,159	210	2.9%
C13	Female Urogenital Diseases and Pregnancy Complications	19,082	543	2.8%
C8	Respiratory Tract Diseases	23,515	663	2.8%
C22	Pathological Conditions, Signs and Symptoms	60,584	1,568	2.6%
C5	Musculoskeletal Diseases	12,496	321	2.6%
C15	Hemic and Lymphatic Diseases	6,625	166	2.5%
C10	Nervous System Diseases	29,894	612	2.0%
C7	Stomatognathic Diseases	7,383	151	2.0%
C9	Otorhinolaryngologic Diseases	5,409	105	1.9%
C2	Virus Diseases	11,235	211	1.9%
C20	Immune System Diseases	23,775	438	1.8%
C17	Skin and Connective Tissue Diseases	16,768	308	1.8%
C1	Bacterial Infections and Mycoses	15243	264	1.7%
C25	Wounds and Injuries	7,585	128	1.7%
C23	Occupational Diseases	482	8	1.7%
C16	Congenital, Hereditary, and Neonatal Diseases and Abnormalities	6,550	105	1.6%
F3	Mental Disorders	24,685	218	0.9%
C24	Substance-Related Disorders	6,281	22	0.4%
C3	Parasitic Diseases	3,661	10	0.3%
C21	Disorders of Environmental Origin	36	0	0.0%
Total		442,650	11819	2.7%

Source: PubMed(12 Aug, 2012)世界のRCT論文＝328,321 RCT日本論文＝8,362(日本シェア：2.5%)
*表中のTotalが多いのは、二つ以上の分野に重複してカウントされた論文があるため

表3　日本のRCTはどの雑誌に発表されているのか

順位	雑誌名	出版国名	論文数
1	Anesth Analg	USA	217
2	Circ J	Jpn	135
3	Br J Anaesth	UK	127
〃	Can J Anaesth	Ca	127
5	Hypertens Res	UK*	119
6	J Anesth	Jpn	118
7	J Clin Anesth	USA	105
8	Hepatogastroenterology	Greece	82
9	J Gastroenterol	Jpn	79
10	J Gastroenterol Hepatol	Australia	72
11	Jpn J Clin Oncol	Jpn	71
12	Anesthesiology	USA	67
13	Acta Anaesthesiol Scand	UK/Denmark	65
14	Cancer Chemother Pharmacol	Germany	60
15	Am Heart J	USA	58
16	Aliment Pharmacol Ther	UK	55
〃	J Am Coll Cardiol	USA	55
18	Cancer	USA	53
19	Am J Cardiol	USA	52
20	Eur J Anaesthesiol	UK	49
21	Clin Ther	USA	48
22	Diabetes Res Clin Pract	Ireland	46
〃	J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)	Jpn	46
24	Br J Clin Pharmacol	UK	44
〃	Int J Urol	Australia*	44
26	J Clin Pharmacol	USA	43
27	Am J Hypertens	USA	41
〃	Eur J Clin Pharmacol	Germany	41
29	Anaesthesia	UK	40
〃	Dig Dis Sci	USA	40
〃	J Clin Oncol	USA	40
〃	Surg Today	Jpn	40
	合計		2279

Source:PubMed 1June, 2012 N=8208
*国内学会と海外出版社の共同刊行による

表4　筆頭著者の所属機関から見た日本のRCT論文

所属	論文	構成比
大学・附属病院	5685	74.5%
病院	1371	18.0%
企業	175	2.3%
国立がん研究センター	131	1.7%
その他	273	3.6%
	7635	100%

Source:PubMed 9 July, 2011 N=7635

学会調査：ねつ造論文）。

（2）「医薬品ガイドライン8」

循環作動薬アムリノン。アムリノンは2006年に販売中止となっていた。論文：Fujii Y, Toyooka H, Amaha K. Amrinone improves contractility of fatigued diaphragm in dogs. Can J Anaesth. 1995；42(1):80-6.（日本麻酔科学会調査：ねつ造を判断するに足る情報が得られなかった）。

（3）「医薬品ガイドライン9」

産科麻酔薬ドロペリドール。「産科処置および産科手術において使用する際には‥‥‥メトクロプラミドやプロポフォールなどの他の制吐薬も視野に入れた慎重な選択が必要となる」という記述の根拠として引用されていた。論文：Fujii Y, Itakura M. Comparison of lidocaine, metoclopramide, and flurbiprofen axetil for reducing pain on injection of propofol in Japanese adult surgical patients: a prospective, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. Clin Ther. 2008; 30(2):280-6.（日本麻酔科学会調査：ねつ造論文）。

6．ねつ造と共著関係

現時点(2012年8月)で、F博士の172編の論文が撤回処理の方向で動いており、その規模の大きさに改めて驚かされる。同時に、ねつ造論文には臨床研究論文が多くあり、医療の質への影響が懸念される。日本麻酔科学会の調査報告書で、特記すべき指摘は「大多数については研究対象が1例も実在せず、薬剤の投与も行われず、研究自体が全く実施されなかったものである。即ちあたかも小説を書くごとく、研究アイディアを机上で論文として作成したものである」という一文であった。

オーサーシップからも、問題事項が明らかになった。F博士の論文の共著者として113編で名前のあげられたTH博士は、ねつ造に直接には関与していないが、F博士の指導者でもありその責任は重いものがある。また、109編で共著者になっていた総合病院時代の上司は、自らが著者になっていたことを知らなかったという。F博士のテーマとまったく異なるS博士との38編の共著論文は「お互いに業績を増やすために論文に名前をいれあうとする約束を結んでいた」ものであった。

学会の調査は終了し、今後は不正論文の撤回や、決着していない論文の追調査、そして研究助成資金や利益相反からの検討などが求められる。また、倫理教育プログラムの開発や実行を通して、オーサーシップの適用やレフェリーシステムの再構築、メンター制度の導入など、研究環境の改善に向けた努力が必要となる。

文献・資料

1) 日本麻酔科学会．藤井善隆氏論文に関する調査報告書．2012, 東京：日本麻酔科学会；2012.
http://www.anesth.or.jp/news2012/pdf/20120629_2.pdf [accessed 2012-08-12]
2) Carlisle JB. The analysis of 168 randomised controlled trials to test data integrity. Anaesthesia. 2012; 67(5):521-37.
3) Retraction Watch. http://retractionwatch.wordpress.com/ [accessed 2012-08-16]
4) 世界変動展望. http://blog.goo.ne.jp/lemon-stoism [accessed 2012-08-16]

この人この研究

成川　衛 先生

Profile

なるかわ　まもる先生
北里大学大学院薬学研究科

1987年　埼玉県立松山高等学校卒業
1991年　東京大学薬学部薬学科卒業
　　厚生労働省、医薬品医療機器審査センター等で、
　　新薬の臨床試験、承認審査、医薬品規制の国際調和、
　　薬価制度に関連する業務等に従事
2006年　博士（臨床統計学）
2007年　北里大学大学院薬学研究科臨床医学（医薬開発学）准教授

はじめに

北里大学に着任し教育研究生活を始めて以来、早5年が過ぎ去った。薬学部の中にありながら、動物実験や有機合成の実験をするわけでなく、いわゆる「ドライ・ラボ」として、医薬品の臨床試験の手法や評価のあり方、あるいはもっと広く医薬品の臨床開発全般（市販後の安全性評価・対策を含む）を如何に効果的に進めていくべきかといったテーマを中心に研究活動を行っている。この点で、これまでこのシリーズ「この人・この研究」に登場された著名な先生方とは少し異なった性格の原稿になることをあらかじめお許しいただきたいと思う。

大学時代

大学（東大薬学部）時代は製剤学教室に所属し、薬物の体内動態に関する研究に従事した。杉山雄一先生（現 理化学研究所）の指導のもと、主に肝細胞増殖因子（HGF）などの成長因子ペプチドのラットにおける体内動態研究を行った。鈴木洋史先生（現 東大附属病院薬剤部）、加藤将夫先生（現 金沢大学）他にもたいへんお世話になった。（草野球レベルながら）薬学部野球部に所属し、千葉大、京大、阪大などの薬学部野球部との定期戦に参加したことも、今となってはよい思い出である。進学して研究を続けるか就職するかで悩んだが、国家公務員試験に合格したこともあって、厚生省（当時）に入省した。いわゆるバブル景気が終焉する頃の出来事である。

公務員時代

私の公務員生活は、薬務局新医薬品課への配属からスタートした。現在の医薬品医療機器総合機構（PMDA）やその前身の医薬品医療機器審査センターが設立される以前の話であり、厚生省（本省）の中の小さな課で新薬の承認審査業務が行われていた時代である。

当時の日本の臨床試験（治験）は、手続き的な面、科学的な面の両者で種々の問題を抱えていた。前者について言えば、1990年に初代GCP（医薬品の臨床試験の実施の基準）が施行されて間もない頃であり、臨床試験を企画立案する製薬企業、実施する医療機関の双方の関係者に「GCPとは何か」を理解していただくことからスタートした。そのためには自分自身も勉強する必要があり、GCP制定に至るまでの検討経過の記録資料や欧米諸国の情報を必死に読みあさる毎日であった。後者については、例えば臨床試験での全般改善度や有用度評価を巡る問題（医師の主観に頼る評価の妥当性）、対照薬との同等性（今で言う「非劣性」）を示すことによって新薬の有効性を主張しようとする際の留意点（単に統計的な有意差が示されなかったことをもって

「同等」と判断するのは誤り）などである。審査の現業の傍ら、中央薬事審議会（当時）の先生方や製薬業界の検討グループの方々と様々な議論を交わし、必要なことを規制に取り込んでいくというプロセスを踏んだ。

ちょうどこの頃に活動が本格化し始めたICH（日米EU医薬品規制調和国際会議）が、日本の臨床試験・薬効評価のレベルアップに多大な寄与をしたことは疑う余地はない。それ以前は、製薬企業は、日本で医薬品を販売しようと思えば、日本で（当然ながら日本人を対象に）行った臨床試験データを添えて厚生省に承認申請し審査を受けるというのが当たり前の状況であったが、利用可能な外国臨床試験データがあればそれをうまく使って日本での臨床開発を省力化しようという試みが検討され始めたのがこの頃である。今だから冷静に記述できるが、当時、承認申請データの国際的な相互利用に向けて臨床試験の手続きやデザインを国際基準に合わせていく必要性は認識しながらも、あまりに急激な制度変更（規制強化）は少なくとも短期的には日本の新薬開発力に負の影響を与えることも容易に想像ができたわけであり、国際交渉の多くの場面でジレンマに悩まされた。背伸びをしてやっとつま先が届くくらいのプールで呼吸をするような感覚であったが、振り返れば何とかうまくいったということになろう。

途中、1994年に、米国食品医薬品局（FDA）の医薬品評価研究センター（CDER）に客員研究員として赴任する機会を得た。生物統計部（臨床試験データの統計的評価を担当する部署）と科学調査部（GCP査察などを担当する部署）に籍を置き、FDAという巨大組織に素直に感動し圧倒されながら、米国での新薬審査のプロセスや考え方、GCP査察（特に医療機関に対する）のやり方を勉強させてもらい、交友関係も広がったことはその後の大きな糧となった。帰国後は、法律改正チームの一員に指名され、薬事法改正（1996年）に向けて、米国のやり方も参考にしながら、臨床試験を中心とする制度改正（GCPの法制化を含む治験制度の厳格化、治験相談制度の創設など）と審査組織の体制強化に向けた策を練った。

その後、外務省への出向、厚労省に戻って保険局での薬価や診療報酬制度の仕事も経験し、医薬品開発をより広い視点で捉えることができるようになったのは幸いであった。振り返ると、公務員生活の3分の2以上の期間を、新薬の薬効評価、承認審査の業務に携わりながら過ごしたことになる。

現在

冒頭にも書かせていただいたが、現在は、北里大学の医薬開発学講座において、医薬品の臨床試験の手法や評価のあり方、あるいはもっと広く医薬品の効率的な開発戦略のあり方といったテーマを中心に教育研究活動を行っている。2006年4月に設置（竹内正弘教授）されたまだ歴史の浅い研究室であり、当初は社会人向けの大学院コースとしてスタートしたが、現在、大学院生は20名近くに増えた。種々の社会人生活を通して蓄積した知識・経験を持ち寄りながら、日々直面する医薬品開発の問題点を「研究課題」として捉え直し、エビデンスに基づくことを心がけながら、明日の新薬開発に向けた熱っぽい議論を展開しているところである。

あいみっくだより

IMIC40年を振り返って<2>

鈴木 博道、秦　卓子

4．MEDLARSの日本導入やNLMとの関連など

昨年の福島原発事故とNLMのMEDLARSとの因縁については知っている人の方が少ないことと思われる。福島第一発電所の原子力発電機1号機が運転を始めたのは1971年3月のことで、当時の慶應義塾大学医学情報センターコンピュータ準備室では、（株）東芝からの委託研究費による図書館オートメーションのシステム開発を進めており、筆者自身もそこから給与を受けていた。ちょうどその頃、東芝はアメリカのGE（General Electric）社とコンピュータや原子力発電で連携していたし、福島の原発1号機と2号機はGE製で東芝が施工したものでもあった。他方NLMではそれ以前から、GE製のシステムで索引誌Index Medicus（以下「IM」）のコンピュータによる編集・刊行を実現し、その結果の副産物としてデータベースMEDLARSを作り上げていたものである。

軍事とコンピュータや医学は密接な関連を持っており、NLMの前身と言えば陸軍軍医総監図書室で、その軍事上の必要性から世界中の医学情報の網羅的収集を始めたものであった。米国内にMEDLINE（MEDlars on-LINE）の前身であったAIM-TWX（Abridged Index Medicus-Teletype Writer eXchange）のサービスを始めたのが1970年11月の事で、この実現はSystem Development Corp.（SDC社）の社内データベース検索システムあってのことであり、SDC社はそもそも米国国防省の研究機関RAND Corporationのコンピュータ部門で大陸間弾道弾の軌道検索ソフトウェアなど軍事関連事業を1970年前後に活発に行っていた会社であった。ORBIT（On-line Retrieval of Bibliographic Information Time-Shared）はSDC社が社内の検索ソフトウェアを発展させて商品化したものであり、BRS（Bibliographic Retrieval Service）はSUNY（State University of New York）のコンピュータ部門がスピンアウトしORBITを利用してサービスを始めたものであった。DIALOGは、かつては旅客機のみならず軍用機を大量に製造していた軍事産業のLockheed社がその社内で使っていた情報検索ソフトウェアDIALOGを活用してサービスを始め、その名が社名にもサービス名にもなったものである。

4.1 背景

慶應義塾大学医学図書館でMEDLARSの仕事をしていたことを見聞きした人も、決して少なくは無いと思われる。慶應時代から継承してきたMEDLARS索引業務の流れと共に、わが国へのMEDLINE導入へのIMICの関わりなどを紹介したい。

医学中央雑誌刊行会のホームページでNLMに係わるニュースを見ると、昨年の9月13日にMM Cummings元館長が90歳で亡くなったことが報じられている。代々のNLMの館長でその名を広く知られているのは、Billings、Rogers、Cummings、と現館長のLindberg、ではなかろうか。John Show Billings博士は1865年に米国陸軍軍医総監オフィスの図書室で世界中の医学文献を収集し索引の作成を計画し、これがIMでそして後のMEDLINEに引き繋がれている。1940年代後半にArmy Medical Library館長に就任したFrank B Rogers 博士が医学文献などの索引作成を本格化して更に機械化を構想し、1964年から1984年までNLM館長を務めたMartin M Cummings博士の時代にMEDLARS、MEDLINEが出来上がった、と言える。ちなみに1984年以降のNLM館長Donald AB Lindberg博士は、長らく米国医療情報学会（AMIA: American Medical Informatics Association）の会長も務めつつ、NLMの館長として長期計画（Long Range Plan）を作成し、PubMed（無料サービス）を実現させた。

4.2 MEDLARS索引業務

1960年代当時の代表的な医学分野の2次資料は、NLMのIMとオランダの非営利民間団体であるExcerpta Medica Foundationが1947年から作成していた抄録誌Excerpta Medica（EM）であり世界中の医学文献を自ら収集して編集していた。NLMでは米国外でもイギリス、ドイツ、フランス、スウェーデン、スイスなどの各国を代表する組織とMEDLARSセンターとして連携を図り各国の文献をそれぞれの国で入力・編集する、分散入

力形式をとっていた。IMは索引誌であり、Meshのキーワード毎に書誌事項が並んでいるものであり、後者のEMは抄録誌のため、主題毎の分冊と言う形をとっており同一文献が複数の主題に該当する場合にはそれぞれの箇所に抄録が重出するもので、結果として出版物は大部なものとなっていたし、抄録作成は多数の外注者などに頼っていた。

NLMでは1960年代に刊行の滞りがちであった索引誌IM編集・刊行の抜本的対策案としたのがMEDLARS（Medical Literature Analysis and Retrieval System）プロジェクトであり、索引誌編集作成過程の機械化であった。編集過程の工夫を凝らした結果は1960年1月からの月刊索引誌IM刊行を実現、更にGE社のコンピュータHoneywell 800とGRACE (Graphic Art Composing Equipment) とを利用した電算植字システムによる機械化編集が実現し1964年からは実用化された。これと時期を同じくして、1966年11月から慶應義塾大学医学部図書館では、NLMとの契約に基づいて国内医学文献127誌のMEDLARS索引業務を開始していた。日本のMEDLARSセンター活動をNLMのスポンサーシップで始めたものと言える。1972年のIMIC創立後、当然のことながらIMICに継承された業務であったが、実質的にはほぼ半年で終了となったものである。筆者自身、MEDLARS索引業務に関する一応のトレーニングを体験したし、MEDLARS索引担当の同僚もいたが、彼らは米国でトレーニングを受けた訳でなく国内でトレーニングを受けた、いわば第2世代のMEDLARS索引担当者であった。MEDLARS索引業務は、大部な索引マニュアルに従って誰がやっても同じキーワードの組み合わせで索引される様にするものであって、索引者が個人的な評価を加えるものでは無く、後に筆者が関わったEBM関連の業務とは大きく性格を異にするものであった。また、著者名の読みを一貫性をもって扱うべく、数箱に納められた人名カードも当時は目についたものであった。NLMとの契約が切れたのは、米国内でドル防衛が叫ばれた時期でもあり、設立初年度のIMIC決算書には「アメリカのドル事情悪化により、MEDLARS委託金支払の遅延」で収入予算の半額近い未達のあったことが記されている。

一方、NLMではIMの編集機械化の副産物として全世界の医学をカバーする文献2次情報のデータベースが構築され、この検索サービスが期待される様になった。社内で情報検索などのシステム開発経験を持っていたSDC社に委託して検索ソフトウェアを準備し、テレタイプライターのネットワーク経由でMEDLARSデータベースのコンパクト版AIM（Abriged Index Medicus -IMから世界の代表的英文医学雑誌100誌に限定したサブファイル）を検索利用する試行サービスAIM-TWXを1970年末に開始した。この試行サービスが非常に好評を博し、1年後からはMEDLARSのデータベースを対象としたオンライン検索サービスMEDLINE（MEDlars on-LINE）をスタートさせることになった。索引誌のIMに比べて印刷体では大幅にかさばっていた抄録誌EMも1960年代後半にはこれに追従するかの如く機械化とデータベース化を進め、世界はそして医学を中心とした科学技術の全分野はオンライン検索の時代へと移って行く。この流れの中で、MEDLINEと言うのはサービスの名称でもあり、かつデータベース名でもある様に変遷してきた。ちなみに日本では、JICSTがMEDLARS検索サービスを始めたのが1972年6月、理工学文献ファイルの検索サービスを始めたのが1972年10月からのことで、いずれもIMIC創立の年のことであった。

4.3 MEDLARS日本導入計画

先述のとおり、NLMのポリシーでは、各国の医学文献をそれぞれ各国でMEDLARS索引ルールに従って共通データベース化し、そのグローバル・データベースを各国に配布するものであり、当初は1600フィートの磁気テープとしてMeshファイルと共に各国に配布されてきていた。各国のMEDLARSサテライト・センターは、NLMに対するデータ提供の見返りとしてデータベースの利用が可能となっていたのである。

JICSTでは1968年に「医学情報委員会」を発足させ1969年の科学技術会議答申「科学技術情報の全国的流通システム（NIST：National Information System for Science & Technology）」実現を目指す一環として、医学分野に進出した。1970年にはNLMとの協定を締結してMEDLARS磁気テープを入手し、検索実験を開始した。まず、慶應義塾大学の日吉キャンパスに設置された情報科学研究所のUNIVAC1110とIBM7090等を利用し、UCLA（University of California, Los Angels）医学図書館で使っていたソフトウェアを書き換えることで、共同して（オフライン）バッチ検索のテストを行ったことを記憶している。しかし国内文献のデータベースについては、ひたすらJOISへの収容以外には全く考え様としなかった。

4.4 MEDLINEデータベースの国内オンライン・サービス

文献検索のオンライン化が進んでも、日本では専用電話回線に接続した専用端末からのみに限られていた。医学分野のJOIS専用端末装置が設置されていたのは、JICSTとJICSTの支所、国立がんセンターの他にはIMICなど一部の専門センターのみであり、検索実施のためには、この専用端末を利用する以外に検索できない状態であった。また、DIALOG、SDC、BRSなどのオンライン検索システムが実用化されても、日本からはKDDの国際回線が公開されておらず、直接アクセスすることは出来なかった状態が続き、情報科学技術協会（INFOSTA）などと連携して国際回線のオープン化要望書を出したりした。結果としてICAS回線のオープン化も何とか実現し、海外の検索サービスをオンラインで使うことが可能となった。

NIST構想実現と言う大義のもと、科学技術庁についた予算は専ら総合センターとしてのJICSTのみに集中し

危機感を覚えたことから、専門センター協議会として専門センターの組織化を図り、専門センターの活動支援を訴えた。その後、総合センターのJICSTと医学分野の専門センターIMICの間で「検索指導契約」を締結し、IMICではJICSTから提供を受けたJOIS専用端末を使って医学分野の利用者に検索指導しつつ、JOIS、MEDLARSの検索を実施した。定期的にJICSTではJICST支所の検索ユーザーサポート担当や我々専門センターの検索指導担当が集められ、JOISシステムの改善や普及に努めていた。当時は、我々だけでなしにJICST支所のユーザーサポート・メンバーも一緒になってシステム開発担当に利用上のクレイムや改善希望・提案などをフランクに意見交換されていたが、徐々にJICSTは閉鎖的になって利用者の声に耳を貸すより自分たちのペースでのみシステム改造を進めて行く様な傾向が強まり、JICST作成のデータベースは仕方がないとしても、MEDLARS検索までもJOIS独自検索の感が強まり、MEDLARS検索（MEDLINEデータベースの検索）はDIALOGやBRSで行う様になって行った。「検索指導契約」に基づき、JICSTで検索説明会を実施する際には専門センター即ちIMICの検索担当者が講師を努めていたもののJICSTの意向と利用者のMEDLARS検索的思考とがマッチしなくなり、IMICでは独自のMEDLARS検索講習会を催す様になった。

MEDLARSセンターとしてのJICSTに対して、NLMからの委託で行っていたMEDLARS索引業務をNIST専門センターでもあるJICSTが支援して引き継ぐことを何度となく提案したものの、受け入れられることはなかった。結果的にMEDLARS索引業務で培ってきたIMICのMEDLARS索引のノウハウは、MEDLINEデータベースの検索のみに役立つこととなったのであった。

4.5 後日談

NLMはワシントンDC近郊のBethesdaにあるが、仕事でワシントンDC出張の際にも大いばりで観光出来る場所が1箇所ある。それはFord劇場である。一時期、NLMがフォード劇場の建物にあった時期があるからで、NLMの見学コースを訪れると最初に目にする代々のNLMの建築模型、その中にもフォード劇場の建物が鎮座している。

参考文献

1) 津田良成．米国国立医学図書館(NLM)のMEDLARS計画をめぐって(1)．ドクメン研究 16(6)：68-171,1966
2) 津田良成．米国国立医学図書館(NLM)のMEDLARS計画をめぐって(2)．ドクメン研究 17(1)：7-11,1967
3) 川野惟二．日本におけるMEDLARSの利用．東京医学 83(5/6)：364-391,1975
4) 郡司篤亮．MEDLARSとMEDLINEの機能と評価-利用者の立場から．東京医学 83(5/6),404-410, 1975
5) 野添篤毅．医学文献情報サービスから健康情報サービスへ．情報管理 50(9)．580-593,2007
6) 三浦勲．DIALOGサービスの登場．情報の科学と技術 58(10)：523-527,2008
7) 松島尭．SDCが残したオンライン情報検索サービスの足跡．情報の科学と技術 59(2)：84-88,2009

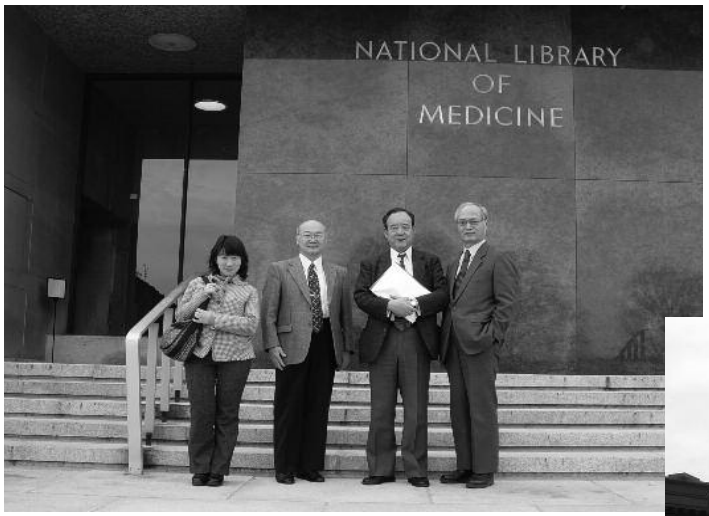


写真1　NLM入り口での記念写真

写真2　フォード劇場

あいみっく図鑑

作・絵
A. K.

編集後記

■今年はオリンピックイヤー、楽しみにしていましたが、私は新盆イヤーだったので日程が重なってしまい、終盤の日本人の活躍を見逃してしまいました。日本選手団もメダル数としては頑張ったようですが、私にとっては、陸上のボルトの印象だけが鮮やかなロンドンオリンピックでした。競技種目がやたら増えて、しかもルールが朝令暮改式に煩雑になっているために、楽しめる競技は逆に減ってきました。日本選手が出場しているからといって、何でも楽しめるものではありません。それでも、跳んで投げて走るだけの陸上競技は、時計と間尺だけの計測競技ですから、結果は見たままの通りで、単純に楽しめますし、記録には感動します。判定の入らない競技は、結果に率直になれますから、感動の純度が高いのかも知れません。また、ボルトの場合は、国籍がジャマイカという人口300万足らずの小国であることも、そのインパクトを強くしている要因かも知れません。大国は威信に掛けて、資本と科学的知見を投じて選手の強化育成を競い合っていますが、陸上、特にトラック競技では目立った効果は出ていないようです。米国は別にして、今回もカリブ海諸国とアフリカ勢が各種目の上位を独占しました。最も基本的な、要は駆けっこに過ぎない運動能力が、実は人種的、民族的に決定的な差があることを知ることは、辛いことでもあるのですが、それにも増して、大国の威信とやらでは如何ともし難い人間の絶対能力が露呈している様を目の当たりにする感動には得難いものがあります。これもオリンピックを見る醍醐味だと思います。個人的には重量挙げも好きなのですが、目にする機会がありません。マイナー競技になってしまったようで寂しい限りです。
暑い上に、竹島とか尖閣での焦臭い動きも加わって、愈々不快指数の高い夏になりそうですが、正気を保って涼しく遣り過ごしたいものです。（加藤）

■先日、某スタイリストさんの本を読み目からウロコな一文が。「服を美しく保ち、かつ、クローゼットを効率的に使うにはハンガーが重要」とのこと。さっそく紹介されていたドイツ製のハンガーを注文しました。数日後、無事ハンガーが到着し、洋服がかかっているハンガーをすべて入れ替えました。パンパンだったクローゼットに隙間ができ、服の管理がしやすくなり、快適になりました。クローゼットの歴史を変えた夏になりました。（カピバラ）

■ロンドンオリンピックが終了しました。オリンピックに至るまでには各選手それぞれのストーリーがあり、栄光の陰の弛み無い努力に本当に感動しました。男子サッカー３位決定戦では日本に勝った韓国代表の選手が「竹島（韓国名 ・独島）はわれわれの領土」と書かれたメッセージボードを掲げた問題がありましたが、選手に限らず、コーチや監督、また応援という形で間接的に参加するファンも含め、スポーツに携わる者全てがスポーツマンシップを正しく理解し、遵守することが大切であると改めて痛感しました。(スー)

（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