あいみっく

38(1) 2017

CONTENTS

Editorial
急速に進む日本の医療の国際展開 …… 相川 直樹 1（1）

シリーズ感染症 4
我が国における研究開発と感染症研究 …… 岩本 愛吉 2（2）

医学統計学シリーズ　第40回
バイアスで調整したメタアナリシス …… 森實 敏夫 10（10）

連載　論文発表の倫理 ㉟
Medical and Physical Journalの創刊と
王立協会誌に却下されたJenner論文（上） …… 山崎 茂明 20（20）

「この人・この研究」
第33回　笠田　実先生 …… 23（23）

特集　IMIC回想・・・財団創設時からの思い出① …… 高田 宜美 26（26）

IMIC
International Medical Information Center
（一財）国際医学情報センター

表紙写真（撮影：山口健治）

桜の前に、突然、白い花をたくさんつけて、あっという間に散っていくハクモクレン。花と晴れが重なると、周りを明るく照らして春を演出してくれます。

あいみっく Vol.38-1

発行日　2017年2月20日

発行人　戸山　芳昭

編集人　「あいみっく」編集委員会 委員長　加藤 均
皆川雅子、荒居美香、井上志麻、大村一智、高徳みゆき、小林恵美菜、糸川麻由

ISSN　0386-4502

発行所　一般財団法人国際医学情報センター
〒160-0016　東京都新宿区信濃町35番地 信濃町煉瓦館
TEL 03-5361-7093 / FAX03-5361-7091　E-mail henshu@imic.or.jp
（大阪分室）
〒541-0046　大阪市中央区平野町2丁目2番13号　マルイト堺筋ビル 10階
TEL 06-6203-6646 / FAX 06-6203-6676

EDITORIAL

急速に進む日本の医療の国際展開

一般社団法人 Medical Excellence JAPAN 理事
慶應義塾大学名誉教授
相川 直樹

平成25年6月に閣議決定された「日本再興戦略」の主要項目として「医療の国際展開」が採り上げられ「一般社団法人メディカル・エクセレンス・ジャパン（MEJ）を活用し、官民一体となって、日本の医療技術・サービスの国際展開を推進する。（略）外国人が安心して医療サービスを受けられる環境整備等に係る諸施策も着実に推進する」などの方針が示された。2年後の「日本再興戦略・改訂2015」では、「健康長寿国日本のブランドを確立し、新興国等における健康・予防サービスの展開を図るため、JETROやMEJと協力して（略）外国人患者の受入れに関し意欲と能力のある国内医療機関を「日本国際病院（仮称）」として海外に発信する」こととなり、内閣総理大臣を本部長とする「健康・医療戦略推進本部」の下で医療の国際展開事業が本格的に動き出した。「日本再興戦略2016」においても「訪日外国人向けの医療提供（例えば高度な治療を目的とした渡航者への医療提供、観光客への医療の提供）のための必要な環境整備を行う 」ことが確認された。

これらの医療国際展開には、海外に医療拠点を展開する「アウトバウンド」事業と、日本の医療施設で外国人を診療する「インバウンド」事業がある。

アウトバウンドでは、日本の医療モデルを新興国等に輸出して各国の医療水準の向上に貢献することがミッションであり、既に10施設以上の海外拠点が開設されている。この中には、循環器病画像診断センター（ロシア）、乳がん検診センター（ミャンマー）、救命救急医療センター（カンボジア）、リハビリテーションセンター（中国）、日本式クリニック（インドネシア）や日本式総合病院（バングラデシュ）などの診療施設の展開のほかに、現地教育病院等に設置するトレーニングセンターとして、内視鏡（インドネシア・ベトナム）、大腸がん検診（ブラジル）、循環器病画像診断（ロシア）など、医療人材育成を通じた展開も進められている。

MEJは医療機関・医師・企業を様々な側面から支援する 「プラットフォーム」を提供している。この事業では、それぞれの国の文化的・社会的特性や医療ニーズを調査して、日本型医療を押し付けることなく、相手国が受入れやすい医療展開を計画することが肝要である。各国の情報は現地大使館やJICA等からも得られるものの、「国際医学情報センター」からも海外の医学・医療の最新情報を提供していただけることを期待したい。

インバウンドでは、自国で診断・治療が困難な疾患を有する外国人患者が、安心して受診できる日本の施設を調査して、「医療国際展開タスクホース」の基準を満たした病院を「ジャパン インターナショナル ホスピタルズ」としてMEJが「推奨」する事業が進められている。観光目的で来日する外国人急増や東京オリンピック・パラリンピックに向けての来日外国人医療の整備も進められているが、これらは「ジャパン インターナショナル ホスピタルズ」が対応する「医療を受けることを目的に来日する外国人」の医療とは異なる。MEJが推奨する「ジャパン インターナショナル ホスピタルズ」となった28病院のリストが去る1月31日に公表され、その情報は在外公館や外国の在日大使館などを通じて発信されている。

このように、国策としての医療国際展開が急速に進み、高い評価が得られているものの、国際展開のために日本国民の医療が等閑（なおざり）にならないよう、さらに商業主義が優先する外国人医療が蔓延らないような配慮も忘れてはならない。

シリーズ 感染症 4

我が国における研究開発と感染症研究

岩本 愛吉
Aikichi Iwamoto

日本医療研究開発機構 科学技術顧問
東京大学名誉教授

はじめに

新たな感染症が集団発生した場合、患者の発生分布や感染経路などの疫学研究、症候や病態の臨床研究さらに病原体の発見などにまず注力され、その後治療薬やワクチンの開発研究、効果の検証研究など力点が移っていく。本稿ではヒトに病原性を示す微生物の発見、抗微生物薬とワクチンの開発に絞って、まず世界と日本での成果をざっと振り返ってみる。それらの成果を生み出すための基盤を我が国が明治以降どのように整備してきたのかを振り返り、その上で見えてくる我が国の研究開発システムの特徴、問題点、今後の展望などについて私見を述べてみたい。

【病原微生物】

1．グローバルレベルの病原微生物発見略史

独断と偏見に基づいて重要な病原微生物の発見を経年的に並べてみると、19-20世紀、20-21世紀の節目にピークがあり、いずれも画期的な技術開発が契機となっている（図1）。1876年に動物の炭疽の病因が細菌であることを示したロベルト・コッホが、寒天平板を使った細菌分離培養法を開発した（1881年）。複数の細菌が混在した材料を寒天平板に塗りつけ、一晩で純培養を得る単純、平易で迅速な方法の開発であった。コッホの研究室に留学していた北里柴三郎（北里）は、嫌気培養法（無酸素下で細菌を培養する方法）を考案し、1889年に破傷風菌を分離した。

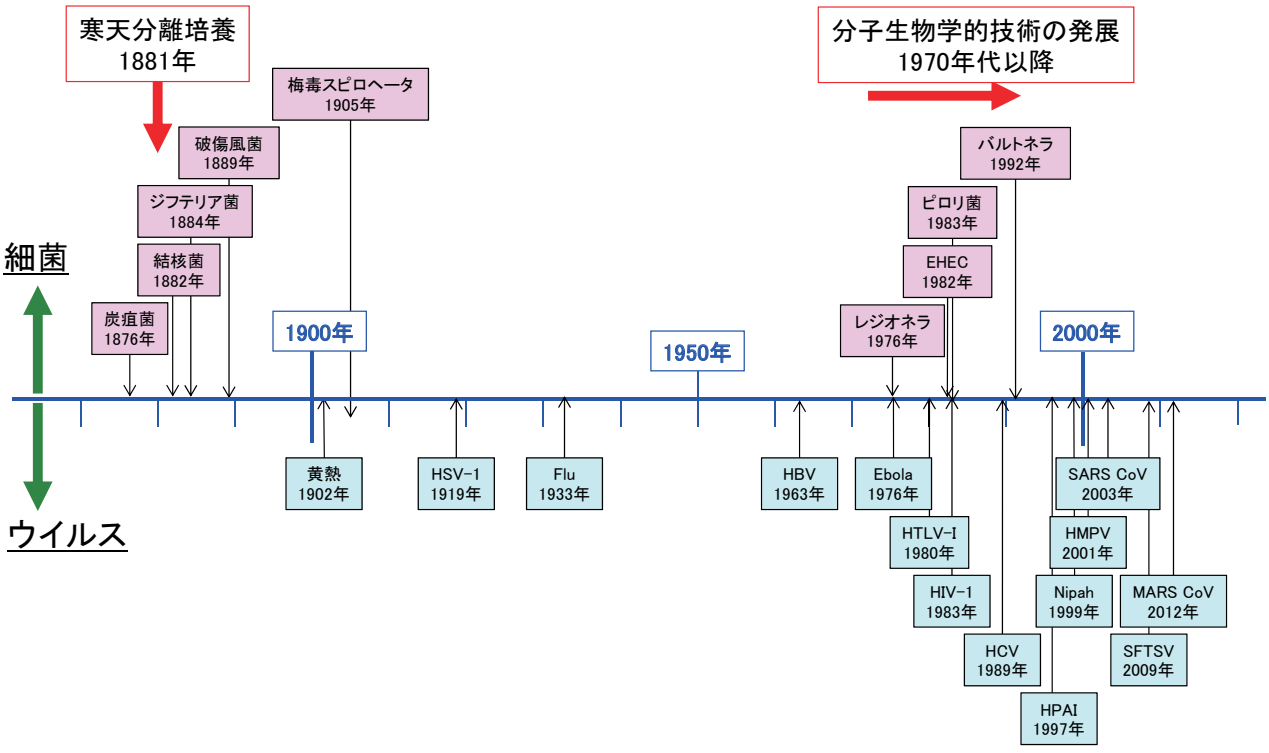


図1　代表的な細菌、ウイルスの発見に関する略年表
略称：（細菌）EHEC：腸管出血性大腸菌、（ウイルス）Flu：インフルエンザウイルス、HPAI：高病原性鳥インフルエンザウイルス、HMPV：ヒトメタニューモウイルス

20世紀末からの第2のピークは、1970年代から加速した分子生物学の発展がその基盤となった。遺伝子組換え法（1971年）、DNAシーケンシング（1977年）、PCR法（1985年）などが開発され、多数の病原微生物、とりわけウイルスが次々と発見された。1989年のHCVに代表されるように、組織培養の難しい微生物も遺伝子断片として発見できるようになった。これらの歴史は、基盤技術の研究開発が感染症の原因究明に極めて重要な役割を果たしたことを物語っている。

2．日本における病原微生物発見略史

北里の帰国に際し、福沢諭吉が援助して大日本私立衛生会附属傳染病研究所（傳研）が1892年に設立され、日本の細菌学の中心となった（年表）。極め付きは、弱冠27歳の志賀潔が1897年に赤痢菌を発見したことである。発見の逸話を語る余裕はないが、北里がいなければ成し得なかった成果である。1914年に北里と彼を師とする研究者達が傳研を去ってからも（後述）、二木謙三による鼠咬症スピロヘータ（スピリルム）（1915年）、宮川小体（鼠径リンパ肉芽腫症病因クラミジア）（1935年）等が発見史に残る。傳研以外でも、特筆される発見として九州大学の稲田龍吉、井戸泰によるワイル病レプトスピラ（1915年）、千葉医科大学の緒方規雄によるツツガムシ病リケッチア（1929年）、大阪大学の藤野恒三郎による腸炎ビブリオ（1950年）、徳島の馬原文彦、内田孝宏による日本紅斑熱リケッチア（1992年）などが挙げられる。

年表

	日本における発見・開発略史	国内の動向	世界の動向
1798			ジェンナー種痘を発表
1858		お玉が池種痘所開設	
1867		大政奉還、王政復古	
1871		文部省設置	
1875		長與專齋内務省衛生局長に就任	
1877		東京大学発足	
1883		長與專齋、大日本私立衛生会設立	
1885		緒方正規、細菌学研究開始	パスツール、狂犬病ワクチン使用
1886		帝国大学令公布（東京大学は帝国大学となる）	
1887			パスツール研究所開設
1891			ドイツ国立伝染病研究所（コッホ研究所）開設
1892		北里柴三郎がドイツから帰国、大日本私立衛生会附属傳染病研究所（傳研）が発足（北里所長）	
1894	ペスト菌（北里とエルサンが独立に発見）		
1896		内務省血清薬院、痘苗製造所の官制公布	
1897	赤痢菌（志賀潔）	伝染病予防法公布、京都帝国大学創設（帝国大学は東京帝国大学となる）	
1899		傳研が内務省所管の国立研究所となる	
1901			ロックフェラー医学研究所創設、米国衛生実験室（NIHの前身）設置
1905		血清薬院と痘苗製造所を合併し、傳研が日本最大の製造所となる	日露戦争（1904-1905）
1910			秦佐八郎とエールリッヒ、梅毒治療薬サルバルサンを発表、ヘキストが製造販売
1912		大正元年	
1914		傳研が内務省から文部省へ移管、北里ら主要職員総辞職し、北里研究所創立	第1次世界大戦（1914-1918）
1915	ワイル病レプトスピラ（稲田龍吉、井戸泰）、鼠咬症スピロヘータ（二木謙三）	サルバルサンの国内製造	
1916		傳研が東京帝大に附置	ジョンス・ホプキンス大学 School of Hygiene and Public Health 創立
1921			グレニー、ジフテリアトキソイド開発
1923		関東大震災	
1926		昭和元年	ラモン、破傷風トキソイドを開発

1929	ツツガムシ病リケッチア(緒方規雄)		
1931		大阪帝国大学開設	
1934		大阪帝国大学附置微生物病研究所及び（財）阪大微生物病研究会創立	
1935	鼠径リンパ肉芽腫症クラミジア(宮川米次)		
1937		保健所法公布	日中戦争(1937-1945) タイラー、黄熱ワクチン開発
1938		厚生省設置、国立公衆衛生院創立	
1941		京都帝国大学附置結核研究所設置	太平洋戦争(1941-1945)
1944		ペニシリンの国内製造	
1946		社団法人細菌製剤協会設立	
1947		傳研を折半して厚生省所管の国立予防衛生研究所(予研)創設	
1948		予防接種法制定	世界保健機関(WHO)発足、エンダースらポリオウイルスを培養で増殖
1949		厚生省「地方衛生研究所に関する設置要綱」通達	
1950	腸炎ビブリオ(藤野恒三郎)		朝鮮戦争(1950-1953)
1951	コリスチン(ライオン[a])		
1954	インターフェロン(長野泰一)		エンダース、麻疹ウイルス分離
1955		予研が海軍大学校跡地(品川区上大崎2丁目)に移転	不活化ポリオワクチン(ソーク)
1957	カナマイシン(梅澤濱夫)		
1962			弱毒生ポリオワクチン(セイビン)
1963			弱毒生麻疹ワクチン(エンダース)
1966	麻疹ワクチン(奥野良臣、松本稔)		
1967		傳研が医科学研究所（医科研）に改組	弱毒生ムンプスワクチン(ヒルマン)
1971	セファゾリン(藤沢薬品[b])		
1977	アミカシン(萬有製薬[c])		
1979		医科研、人体用生物製剤の製造終了	
1980	ピペラシリン(富山化学[d])		
1981	無細胞百日咳ワクチン(佐藤勇治) ラタモキセフ(シオノギ) セフォチアム(武田薬品)		
1985	オフロキサシン(第一製薬[e])		
1986	水痘ワクチン(高橋理明)		
1988	フロモキセフ(シオノギ)		
1989		平成元年	
1990	トスフロキサシン(富山化学[d])		
1991	クラリスロマイシン(大正製薬／アボット)		
1992	日本紅斑熱リケッチア(馬原文彦、内田孝宏)	予研が新宿区戸山に移転	
1993	レボフロキサシン(第一製薬[e])		
1995	メロペネム(住友製薬[f])		
1997	フロモックス(シオノギ)	予研が国立感染症研究所に改名	
2002	ミカファンギン(アステラス)		
2007	ガレノキサシン(富山化学[d])		
2010	ラニナビル(第一三共)		
2013	エルビテグラビル(JT)		
2014	デラマニド(大塚製薬) ドルテグラビル(シオノギ) ファビピラビル(富士フイルム)		

[a]現ポーラファルマ; [b]現アステラス; [c]現MSD ; [d]現富士フイルム; [e]現第一三共; [f]現大日本住友製薬;
*抗微生物薬、ワクチンの開発はグレーでハイライトし、年号は原則承認年とした。

【抗微生物薬】

1．グローバルな抗微生物薬開発略史

抗菌薬については門外漢で、重要な件が抜けていたらお許し頂きたい。1911年、秦佐八郎がポール・エールリッヒのもとで、有機ヒ素化合物606（サルバルサン）が梅毒に効果を示すことを証明した。アレクサンダー・フレミングが1928年に発見したペニシリンを、H.W.フローリーとE.B.チェインが精製し、1940年にペニシリンGを実用化した。ペニシリンはβ-ラクタム環を活性基とする細胞壁合成酵素阻害薬であるが、その後、蛋白質合成を阻害するストレプトマイシン（1943年）やクロラムフェニコール（1947年）、テトラサイクリン（1948年）、エリスロマイシン（1950年）、葉酸合成を阻害するST合剤（1961年）、RNAポリメラーゼを阻害するリファンピシン（1967年）、DNAジャイレースを阻害するキノロン系抗菌薬などが次々と開発された（図2）。図2では1970-1980年代の開発がまばらに見えるが、この時期にはβ-ラクタム薬と総称されるペニシリン系抗生物質とセファロチンの開発（1966年）に始まるセファロスポリン系（あるいはセフェム系）抗生物質の開発ラッシュがあった。

抗ウイルス薬開発の金字塔は、ジョージ・ヒッチングスとガートルード・エリオンが開発した抗ヘルペスウイルス薬アシクロビル（1974年）である。DNA合成に必須のデオキシグアノシンの構造類似体で、アシクロビルを取り込んでしまうとDNA合成が遮断される。アシクロビルは、ヘルペスウイルスに感染した細胞でのみリン酸化され、DNAに取り込まれる。ヒトのDNA合成酵素はデオキシグアノシンとアシクロビルのリン酸化体を区別できるが、ヘルペスウイルスのDNA合成酵素は区別できないため、アシクロビルは選択的にヘルペスウイルスのDNAに取り込まれ、DNA鎖の伸長が止まる。ほぼ完璧な抗ウイルス薬である。最初の抗HIV薬であるアジドチミジン（AZT）も、アシクロビルと同じバローズ・ウェルカム社の化合物ライブラリーから発見された。AZTが開発された後も、同じクラスの抗HIV薬（核酸系逆転写酵素阻害薬）が次々と開発された。X線結晶解析技術の進歩などにより蛋白質構造科学が進歩し、プロテアーゼ阻害薬（サキナビル：1995年など）、非核酸系逆転写酵素阻害薬（ネビラピン：1996年など）が開発され、さらに最初のインテグラーゼ阻害薬（ラルテグラビル）が2007年に開発された。患者の利便性を高めるため、複数の薬剤を単一の錠剤に纏める工夫も重ねられ、服薬率や服薬持続性が画期的に向上した。これら抗HIV薬開発で培われたノウハウは抗HCV薬にも応用され、Directly Acting Agent（DAA）として2010年代には12週の服薬でHCVの根治治療が可能となった。

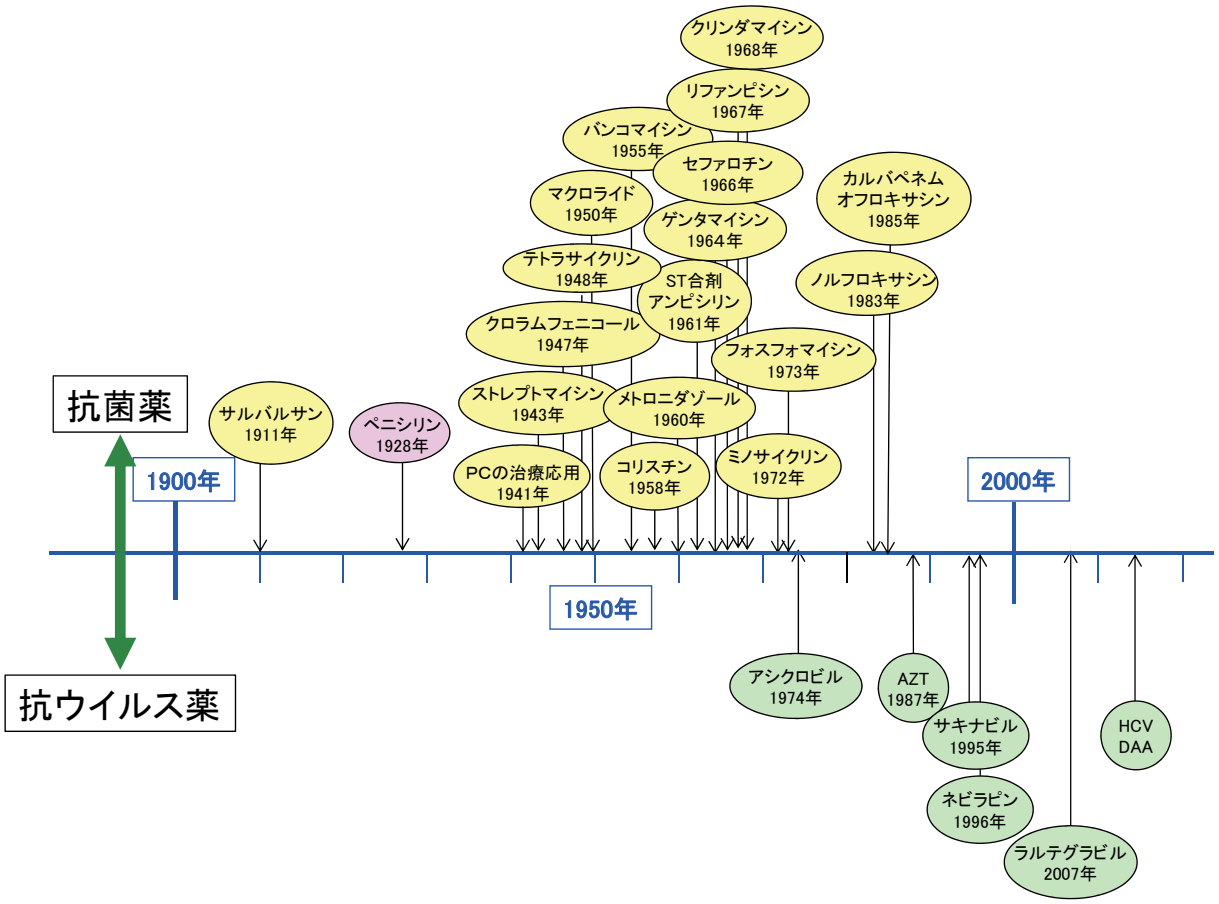


図2　代表的な抗菌薬、抗ウイルス薬の開発に関する略年表
横線の上部に抗菌薬、下部に抗ウイルス薬の代表的なものを示す

2．日本における抗微生物薬開発略史

20世紀に勃発した二度の世界大戦は、国内の抗菌薬開発・導入に対しても多大なインパクトを与えた。第一次大戦中（1914-1918年）には、国内数カ所でサルバルサンの精製、合成が行われる様になった[1]。第二次大戦中の1944-1945年には、国産ペニシリンが作られるようになった。

近年欧米で多剤耐性細菌に対する効果により注目されたコリスチンは、1951年に日本で開発された抗菌薬である（年表）。1957年に梅澤濱夫によりカナマイシンが開発された後、1971年のセファゾリンを皮切りにピペラシリン（1980年）、ラタモキセフ、セフォチアム（1981年）、フロモキセフ（1988年）、メロペネム（1995年）、フロモックス（1997年）と所謂βラクタム薬が次々と開発された。カナマイシンに続くアミノグリコシド系抗菌薬としてアミカシン（1977年）が、マクロライド系抗菌薬としてクラリスロマイシン（1991年）が日本で開発されている。またオフロキサシン（1985年）、トスフロキサシン（1990年）、レボフロキサシン（1993年）、ガレノキサシン（2007年）など、ニューキノロン系抗菌薬が多数開発されたことも日本の特徴である。抗真菌薬はグローバルにも開発件数が少ないが、2002年にミカファンギンが日本で開発された。近年国産の抗ウイルス薬も登場し、抗インフルエンザ薬のラニナビル（2010年）、ファビピラビル（2014年）、抗HIV薬のエルビテグラビル（2012年）、ドルテグラビル（2014年）がある。

【ワクチン】

1．グローバルなワクチン開発略史

「牛の乳搾りをする女性は、手に軽い疱疹（牛痘）を発症することはあっても天然痘には罹らない」と気づいたエドワード・ジェンナーが、1776年に牛痘の膿を使って種痘を始めた。19世紀にパスツールが狂犬病ワクチンを開発した。ドイツで破傷風菌の純培養に成功した北里は、破傷風毒素の存在も証明した[2]。続いて、少量の破傷風毒素を繰り返し注射することにより、動物の血清中に抗毒素抗体ができ、致死量の毒素にも耐えることを証明した。同僚のベーリングがジフテリアで同様の観察を行っており、1890年に連名で「動物におけるジフテリア及び破傷風免疫の成立」を発表した[3]。ワクチンの原理を推定し、血清療法の基礎を築いた歴史的な論文である。1894年にパスツール研究所のエミール・ルーが馬を用いたことにより免疫血清の収量が確保され、血清療法が治療として成立した。コッホは、結核菌からグリンセリン抽出した抗原蛋白質（ツベルクリン）を治療ワクチンとして使おうとしたが、治療効果は無かった[2]。毒素の抗原性を保ちながら毒性のみ消失させたトキソイドをヒトのワクチンとして用いる研究は1920年代に進歩し、1921年ロンドンのウェルカム研究所のアレキサンダー・グレニーがジフテリア・トキソイド、1926年パスツール研究所のガストン・ラモンが破傷風トキソイドを開発した。

1930年代に抗ウイルスワクチンの研究・開発が始まり、この辺りから米国の存在感が強くなった。南アフリカ出身のマックス・タイラーはニューヨークのロックフェラー医学研究所で弱毒化した黄熱ウイルスの研究を行い、1937年に黄熱ワクチンの開発を発表した。ロックフェラー財団は1940年代に大量のワクチンを製造・供給し、黄熱が制圧された。ジョン・エンダースによってポリオ・ウイルスの組織培養が可能となり、ジョナス・ソークが不活化ポリオワクチンを（1955年）、アルバート・セイビンが経口生ポリオワクチンを開発し、認可された（1962年）。メルク社のモーリス・ヒルマンは、1963年にムンプスに罹患した実娘ジェリル・リンからウイルスを分離し、1967年にムンプスワクチンが承認された。

2．日本におけるワクチン開発略史

18世紀末にジェンナーが牛痘を用いた種痘を開始した後、19世紀初頭には我が国にも伝来した。1858年に現在の千代田区神田岩本町に「お玉が池種痘所」が開設され、これが東京大学の前身となった[4]。

20世紀後半になって日本のワクチン研究が活性化した。1954年に大阪大学の奥野良臣は、エンダースとは独立して鶏の肺細胞培養を用いて麻疹ウイルスを分離し、1960年に弱毒麻疹生ワクチンを開発した[5]。傳研の松本稔も独立した方法（腎臓細胞培養）によって麻疹ウイルスを分離した[6]。奥野ワクチンと松本ワクチンは1966年に承認された。大阪大学の高橋理明は1973年に弱毒水痘生ワクチンを開発し、1984年にはWHOから最も実用に適したワクチンと認定され、1986年に認可された[7]。高橋ワクチンは世界各国で実用化されている優秀なワクチンである。百日咳は死菌懸濁液を使ったワクチンが有効であったが、副作用も強かった。1975年2月、厚生省（当時）は百日咳ワクチンを含む予防接種（DPTワクチン）を中止したが、その直後から百日咳の患者、死亡者とも急増した[8]。これを救ったのが傳研と予研で研究した佐藤勇治の開発した無細胞百日咳ワクチンで、1981年に承認、導入され、患者数は急速に減少した[9]。

【感染症研究開発の基盤整備と展開】

1．中核的研究開発機関の設立と大学附属研究所の全国展開

19世紀後半、コッホやパスツールがめざましい活躍を行い、最先端科学として細菌学が登場した。1887年にパスツール研究所、1891年にコッホ研究所と、列強は競争するように国家の中核的研究開発機関を設立した（年表）。当時衛生行政の重鎮で大日本私立衛生会を設立した長與專齋や福沢諭吉は、ドイツにおける北里のめざましい活躍や国際的潮流を熟知していた。1892年に大日本私立衛生会附属傳染病研究所（傳研）を設立し、帰国した北里を所長とした。傳研は1899年に内

務省所管の国立研究所になった後、1914年突然文部省に移管されたが、この時の記録は残されておらず詳細はわからない。しかしこれが切っ掛けとなり、同年北里はじめ傳研の主要な職員が辞職し、私立の北里研究所（北研）を設立した。北研はその後も発展し、2015年のノーベル生理学・医学賞を受賞した大村智博士の研究を育んだ日本を代表する研究機関である。

国立の医学研究所としては、1931年温泉治療学研究所（九州帝国大学）、1934年微生物病研究所（大阪帝国大学）、1941年結核研究所（京都帝国大学）及び抗酸菌病研究所（東北帝国大学）、1943年航空医学研究所（名古屋帝国大学）などの帝大附属研究所が次々と設置された[10]。帝国大学以外の官立医科大学にも附属医学研究所が設置され、1939年体質医学研究所（熊本医大）、1942年東亜風土病研究所（長崎医大）および結核研究所（金沢医大）、1943年放射能温泉研究所（岡山医大）などが設置された。歴史的経過を辿ると、傳研の文部省への移管は医学研究所を全国展開するためのお膳立てだったとも見える。傳研が移管された東大にとって痘苗や免疫血清の製造販売は大きな収入源で、1937年（昭和12年）には授業料収入を超えていた[11]。私見であるが、「各地に新しい医学研究所を作っても運営資金の一部は自己収入を当てることが期待できる」と想定されたのかもしれない。

全国に展開された中でも、1934年に創立された大阪大学微生物病研究所（阪大微研）は、藤野による腸炎ビブリオの発見（1950年）などの基礎的研究業績に加えて、奥野の麻疹ワクチン（1966年）、高橋の水痘ワクチン開発（1986年）などめざましい開発業績を上げている。同時に創立された（財）阪大微生物病研究会（BIKEN）は、麻疹ワクチン、水痘ワクチンの他数種類のワクチンを製造販売する現役の企業体である。

2．傳研の折半と改組

傳研は1899年に内務省所管となり、「傳染病其の他病原の検索、予防、治療方法の研究、予防消毒治療材料の検査及び傳染病研究方法の講習に関する事務を掌る」国立研究所となった。1905年には内務省所管の血清薬院と痘苗製造所を合併し、文字通り日本最大の治療血清、種痘ワクチン（痘苗）の製造所となり、芝区白金台町（現在の港区白金台）に移転した。

1914年に文部省（当時）へ移管された後、傳研は1915年にジフテリア血清と破傷風血清の国家検定機関となり（内務省令第十二号）、製造、検定、販売を一手に握り、1916年に東京帝国大学附置研究所となって以降も、この事業体制が第二次大戦後（1947年）まで継続された[12]。戦争の激化に伴い軍需が著しく増加し、破傷風やガス壊疽に対する抗毒素血清製造が傳研の主要な業務、収入源となった。終戦（1945年）後は、外地や疎開地からの引き揚げなど人口移動が激しく、発疹チフス、天然痘、ジフテリアなどが流行した。1946年（昭和21年）2～3月の痘苗生産割当は、傳研1,670万人分、阪大微研354万人分、熊本の化学及血清療法研究所（化血研）262万人分、北研127万人分で、実に傳研への割り当てが全国の62％を占めていた[12]。ジフテリア血清に至っては全国の85％の割り当てを傳研が占めたという。

戦後の傳染病の増加に対しては、社団法人細菌製剤協会が組織され、多数の民間ワクチン製造所も設立された。傳研が担当していたジフテリア及び破傷風以外の治療用抗血清やワクチンについても、効果や安全性を国家検定する必要があった。1938年に設置された厚生省は、戦後新たな細菌製剤検定研究所の設立を目指したが[12]、結果的には連合国最高司令官総司令部公衆衛生福祉局（GHQ・PHW）、厚生省、東大、傳研などの議論を通じて、1947年に傳研を折半する形で国立予防衛生研究所（予研）が創設された。その結果、ワクチンの国家検定などは予研の業務となり、傳研は東大の中でアカデミアとしての性格を強めていった。阪大微研のように傳研にも財団法人を設立しようとする動きもあったが、1957年には不可能だと最終判断された。1967年、傳研は「感染症・がんその他の特定疾患に関する学理及びその応用の研究」を設置目的とする医科学研究所（医科研）に改組され、1979年に人体用生物製剤の製造を全て終了した[12]。

3．国の感染症対策

明治初期の日本政府は、西洋医学振興のためにドイツ医学を採用することを決めた[10]。ロンドンのコレラ流行におけるジョン・スノーの先駆的な疫学研究（1854年）が紹介されることはなかった。ドイツにおけるコッホとマックス・ペッテンコーファーの論争は、日本ではもっぱらコッホの細菌学が導入され、ペッテンコーファーの行った公衆衛生対策の重要性はあまり顧みられなかった[13]。それ以降も、日本における感染症の研究はアカデミアにおける基礎医学研究が重視され、第二次大戦後までその傾向が続いたのは上記の通りである。

米国の国立衛生研究所（National Institutes of Health: NIH）が創立されたのは1887年である。国立アレルギー・感染症研究所（National Institute of Allergy and Infectious Diseases: NIAID）はNIHの一機関であり、感染症対策を主目的とした疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention: CDC）が1946年に新たに設立された。USCDCができた頃、日本では傳研を折半して厚労省所管の「国立予防衛生研究所（予研）」が創立された（1947年）。1949年に厚生省は「地方衛生研究所に関する設置要綱」を通達し、多数の自治体に衛生研究所（地衛研）が整備されたが、予研と地衛研の連携は不明確で、全国的な感染症対策のネットワークが作られたとは言えない。予研は1997年に「国立感染症研究所（感染研）」と改名され、感染症対策を目的とする研究所であることを明確にした。一方、折半され東大附置研究所として残

った「傳研」や全国の大学に設置された研究所の中には感染症を設置目的の中心とする研究所もあったが、時代の進行と共に癌や免疫学、ゲノム、最近では再生医療研究を取り込み、アカデミアの研究機関としての生き残りを図ってきた。

【今後の展望】

1．感染症対策研究

日本は大部分が温帯に属する島国であり、小さな面積の中に大きな人口が長期間生活してきた。全く新たな国内土着の病原微生物が突然流行を起こし、発見される可能性はかなり低い。事実、腸炎ビブリオと日本紅斑熱リケッチアの発見の間には、40年以上の間隔があった（年表）。重症熱性血小板減少症候群（severe fever with thrombocytopenia syndrome：SFTS）の原因ウイルス（SFTSV）が2013年に日本で発見されてたが、症例は散発的で、しかも2011年に起こった中国での流行とウイルスの新発見が先行している。日本で全く新しい感染症が集団発生する可能性としては、2003年の重症急性呼吸器症候群（SARS）が諸国に飛び火した例、2015年に突然韓国に侵入した中東呼吸器症候群（MERS）のように、輸入感染症として外国から飛び込んでくる可能性の方がはるかに高い。まさに「感染症に国境は無い」という観点から、日頃のサーベイランスに立脚した感染症研究の重要性が増している。感染研のCDC機能を強化し、地衛研とのネットワークにより、わが国のサーベイランス機能を高めるべきだと思う。アカデミアについては、教育の面で全国的なレベルを高く保つ必要はあるが、感染症の先端的研究としては統合や集中化を図る必要があるだろう。その点、熱帯医学研究所を有し、最近BSL4施設の設置が進められている長崎大学が一つの極を形成するであろう[14]。

2．抗微生物薬及びワクチン開発

日本の製薬メーカーは、和漢薬商店として18-19世紀に創業した会社（武田薬品、シオノギ製薬、旧藤沢薬品など）、サルバルサンの輸入あるいは製造会社（旧第一製薬、旧萬有製薬など）、高峰譲吉や鈴木梅太郎の発見を医薬品とするために創業された会社（旧三共）など、古くから多彩な設立目的持つ企業が存在しており、1980～1990年代をピークとした抗菌薬開発時代には、多数の国産企業が競い合って欧米からの輸入・販売あるいは国産抗菌薬の開発製造・販売を行った。しかし、特にβラクラム薬に対する多剤耐性菌による病院内感染が社会問題化したこと、過当競争による価格競争や開発コストと収益（使用期間の短さ）バランスの悪さなどから、2000年代に入って製薬企業の抗菌薬離れが顕著になった。もし、傑出した抗菌薬を作っても「耐性菌出現の恐れ」などから使用制限がかかり、企業収益に結びつかない可能性が高い。簡単な解決策はないが、産官学の力を結集する必要があるだろう。

上記の通り、我が国は1946年当時62％のワクチン（痘苗）を作っていた大製造機関を折半し、検定機関とアカデミアにした歴史を持つ。1994年の予防接種法改正で学童に対する季節性インフルエンザワクチンが廃止された直後の1995年には、国内ワクチン生産額は418億円（推定）まで縮小した[15]。「日本はワクチン後進国」というありがたくないレッテルまで貼られたが、その後生産額は2,739億円（2012年推定）まで回復している[16]。しかし限られた定期ワクチンを、小規模のワクチンメーカーが分割して製造する構図に大きな変化はなく、グローバルな感染症課題解決に向けてワクチン開発をしようとする企業は極めて限られている。現在の体制では、人口の大きい中進国に向けて国産ワクチンの販路を広げることは難しいだろう。ごく最近、途上国（西アフリカ・ギニア）で行われた実験的エボラワクチンが顕著な効果を発揮することが報告された[17]。複数の政府や民間資本が資金提供を行い、多国籍共同研究として行われたものである。日本でも顧みられない熱帯病（Neglected Tropical Diseases: NTDs）に対する治療薬開発を目的として、グローバルヘルス技術振興基金（GHIT Fund）などの官民パートナーシップが稼働しているが、国内の力を結集した力強い流れになることを期待している。

SARSが世界を震撼させた後、2005年から日本政府は海外拠点を形成し、感染症研究を進めてきた[18]。しかし、これまでの事業目的はあくまで「我が国への侵入リスクや国内ニーズに基づいた感染症研究」とされている。2016年G7伊勢志摩サミットの議長国となった日本政府は、2015年9月11日「国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議」を設置し、感染症対策の強化に関する包括的な国の基本計画を発表した[19]。グローバルな貢献の強化と国内対策を包括的に含んでいるが、まさに今後どちらに力点を置くのかが問われていくだろう。

参考文献・資料

1) 西川隆.「くすりの社会誌　人物と時事で読む33話」。薬事日報社. 2010.
2) 小髙健. 傳染病研究所　近代医学開拓の道のり。学会出版センター（東京）. 1992.
3) Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Tieren Dr. Behring und Dr. Kitasato. Deutsche Medicinische Wochenshrift 1890;49(4).
4) ウィキペディア「種痘」。https://ja.wikipedia.org/wiki/%E7%A8%AE%E7%97%98.
5) ウィキペディア「奥野良臣」。https://ja.wikipedia.org/wiki/%E5%A5%A5%E9%87%8E%E8%89%AF%E8%87%A3.
6) 山内一也.「ワクチンによる感染症の根絶(5)：麻疹」。生命科学の雑記帳。http://www.primate.or.jp/serialization/32%EF%BC%8E. 2011.

7) ウィキペディア「高橋理明」。, https://ja.wikipedia.org/wiki/%E9%AB%98%E6%A9%8B%E7%90%86%E6%98%8E.
8) 多田有希、岡部信彦「百日咳」。感染症の話。. IDWR（感染症発生動向調査週報） http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k03/k03_36.html.
9) 佐藤勇治. 日本で開発された精製百日咳ワクチン(purified pertussis vaccine)の基礎研究、開発過程および導入後の動き. 小児感染免疫. 2008;20(3):347-58.
10) 小髙健. 日本近代医学史。考古堂書店（新潟）. 2011.
11) 立花隆「天皇と東大」。文春文庫.
12) 小髙健. 予防衛生研究所の創設と傳染病研究所の改組. 日本歴史学雑誌. 1986;32(4):423-68.
13) ウィキペディア「マックス・フォン・ペッテンコーファー」。, https://ja.wikipedia.org/wiki/%E3%83%9E%E3%83%83%E3%82%AF%E3%82%B9%E3%83%BB%E3%83%95%E3%82%A9%E3%83%B3%E3%83%BB%E3%83%9A%E3%83%83%E3%83%86%E3%83%B3%E3%82%B3%E3%83%BC%E3%83%95%E3%82%A1%E3%83%BC.
14) 片峰茂「長崎県及び長崎市からBSL-4施設整備計画についての合意を受けて」。 長, http://www.nagasaki-u.ac.jp/ja/about/message/katamine/message120.html.
15) 厚生労働省. 「ワクチン産業ビジョン」. 2007.
16) 厚生労働省. 「我が国のワクチン産業と市場の動向」. 2013.
17) Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, Watson CH, Edmunds WJ, Egger M, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ca Suffit!). Lancet. 2016.
18) 感染症研究国際展開戦略プログラム（J-GRID）, http://www.amed.go.jp/program/list/01/06/jgrid.html.
19) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議「国際的に脅威となる感染症対策の強化に関する基本計画」, http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kokusai_kansen/taisaku/keikaku.html. 2016年2月9日.

岩本 愛吉
Aikichi Iwamoto
66歳

Profile

略歴

国立研究開発法人日本医療研究開発機構・科学技術顧問。1974 年東京大学医学部医学科卒業。内科研修の後、東京大学医学部助手、講師、助教授を経て、1994-2015 年東京大学医科学研究所（医科研）教授。2015 年東京大学名誉教授。2003-2006 年医科研附属病院長。2015 年東京大学を定年退職後、現職。2013-2017 年日米医学協力委員長。専門は感染症特に HIV 感染症の臨床と研究。日本エイズ学会理事長・会長、国際エイズ学会アジア太平洋地域代表、厚生労働省エイズ動向委員長、日本ウイルス学会会長、日本感染症学会理事長・会長、WHO HIV 肝炎専門家会議委員、WHO エボラ専門家会議委員などを歴任。2005-2015 年医科研と中国科学院との共同研究代表を務め、中国科学院国際科技合作賞（2010 年）、中国国家友誼賞（2011 年）、中国国際科学技術合作賞（2012 年）を受賞。2011 年より中国教育部海外名師、2012 年より広州市栄誉市民。2014 年より中国雲南省重点外国専家。

バイアスで調整したメタアナリシス

森實　敏夫
Toshio Morizane

公益財団法人日本医療機能評価機構 客員研究主幹
東邦大学医学部 客員教授
大船中央病院 消化器・IBDセンター 非常勤医師

第36回でバイアスによる効果指標の調整について、Turner RMら[1]のモデルを取り上げ、バイアスのそれぞれのドメインの評価を効果指標に反映させる方法について解説した。このモデルでは、いわゆる臨床研究の内的妥当性の評価項目である、選択バイアス、実行バイアス、検出バイアス、症例減少バイアス、その他のバイアスなどの内的バイアスについてだけでなく、外的妥当性の評価項目であるクリニカルクエスチョンと対象研究のPICO[1]の乖離によるバイアス、すなわち非直接性によってもたらされる効果指標の値の偏りについても外的バイアスとして評価する包括的な方法である。

この方法では、ドメインごとに研究の評価に基づき、バイアスの効果をリスク比の±1標準偏差の値で設定し、すべてのバイアスの効果を統合した上で、効果指標の値を調整する。複数の評価者で実施する場合には、中央値を採用することで、複数の評価者の評価結果をまとめることができることは第36回で紹介したとおりである。

バイアスはその効果を正確に知ることは困難であり、不確実性を伴う値として確率論的に評価するしかない。例えば、Cochraneのバイアスリスクツール[2]では、実際のバイアスを"material bias"と呼び、それを"研究の結果あるいは結論に顕著な影響を持つほど十分な大きさのバイアス"と定義した上で、何らかのバイアスのリスク"any risk"ではなく"material bias"のリスクを考えるべきであると述べている。研究結果が"material bias"の影響を受けている確率が十分高ければすなわち結果に大きな影響を与えるバイアスの確率が十分高ければバイアスリスクをHighと判断、低ければLowと判断、十分な情報が無くて判断ができない場合あるいはバイアスの影響を受けている可能性があるが結果への影響の程度が不明の場合はUnclearと判断をすることになっている。またそのような判断には主観性が影響することも認識する必要があるとしており、バイアスリスクは機械的に判定することはできず評価者の判断が必要であることを述べている。Turner RMらのモデルは、まさにバイアスを確率論的にバイアスの大きさと不確実性を判定するものといえる。

また、バイアスにはさまざまなものがあり、一つの研究について異なるドメイン、項目のバイアスの評価をしたのち、バイアスのまとめの評価をすること、ありうるバイアスの大きさと方向の判定をすること、それぞれのバイアスの方向性が異なる場合もあること、研究によって重要なバイアスの項目が異なること、研究横断的なまとめの際にはサンプルサイズに基づく情報量による重みづけを考慮すること、などについても認識しておく必要がある[3]。Turner RMらのモデルはこれらの点にも対処している。

今回は、メタアナリシスで統合値を求める場合に、バイアスのドメインごとの評価をまとめた値を研究ごとに設定して、研究ごとの効果指標の値を調整し、そのうえでメタアナリシスで統合値と信頼区間を算出するためのRのスクリプトを作成してみたい。実際のメタアナリシスの実行とForest plotの作成はViechtbauer W[4]の作成したRのパッケージmetaforを用いて行う。

各研究のバイアスリスクと非直接性をまとめて不確実性をもたせた値として評価し、さまざまな値を設定しながらメタアナリシスを実行し、統合値と信頼区間の変動を検討することで、エビデンス総体の確実性を検討することができる。

バイアスの効果のモデル

効果指標としてリスク比を用いる場合[2]、これらの値の自然対数の分布は正規分布に近似する。さらに、対数変換することで、乗算（掛け算）が加算（足し算）に、除算（割り算）が減算（引き算）になるため、リスク比の自然対数は介入群のイベント率の自然対数か

[1] Population対象, Intervention介入, Comparator対照, Outcomeアウトカム
[2] オッズ比やハザード比の場合も同様である

ら対照群のイベント率=ベースラインリスクの自然対数を減算することで得られる。すなわち、リスク比は介入群のイベント率を対照群のイベント率で割り算した値なので、対数変換すると減算となる。また、介入群のイベント率の自然対数は、対照群のイベント率の自然対数にリスク比の自然対数を加算した値になるため、対照の効果に介入の効果を加えた結果のように解釈することもできる。つまり、リスク比の自然対数は加算できる介入の効果とみなすことができる。

表1　研究iにおけるイベント数rと各群の症例数n

	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

第22回および第23回で紹介したように、例えば、表1のようなデータの場合、リスク比をRR、自然対数をln( )で表すと、以下の式が成立する。

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

$\ln(r_i^T/n_i^T) = \ln(r_i^C/n_i^C) + \ln(RR_i)$

なお、リスク比、オッズ比、リスク差（率差）とそれぞれの対数変換後のサンプルの分散の計算式を以下に示す：

リスク比$=(r_i^T/n_i^T)/(r_i^C/n_i^C)$

分散$= 1/r_i^T+1/r_i^C-1/n_i^T-1/n_i^C$

オッズ比$=[r_i^T(n_i^C-r_i^C)]/[r_i^C(n_i^T-r_i^T)]$

分散$=1/r_i^C+1/(n_i^C-r_i^C)+1/r_i^T+1/(n_i^T-r_i^T)$

率差$=r_i^T/n_i^T-r_i^C/n_i^C$

分散$= [r_i^T (n_i^T-r_i^T)/(n_i^T)^3]+[r_i^C(n_i^C-r_i^C)/(n_iC^C)^3]$

リスク比を効果指標とするランダム効果モデルのメタアナリシスのモデルは以下の式で表される[5)]。iは研究番号を表す。

$\mu_i = \ln(\pi_i^C)$　　---ベースラインリスク$\pi_i^C = r_i^C/n_i^C$の自然対数

$\ln(\pi_i^T) = \mu_i + \delta_i$　　---介入群のイベント率$\pi_i^T = r_i^T/n_i^T$の自然対数

$\ln(RR_i) = \ln[r_i^T/n_i^T] - \ln[r_i^C/n_i^C] = \theta_i$　---リスク比の自然対数

$\theta_i \sim N(\theta,\tau^2)$　　---平均値θ、分散τ^2（標準偏差τ）の正規分布に従う

バイアスの効果をリスク比で表した場合、自然対数に変換すると、一つの研究についてさまざまなバイアスの項目あるいはドメインの効果の合計はそれぞれの値を加算した値になる[3]。また、効果の合計の分散はそれぞれの分散を加算した値になる。なお、バイアスの効果をリスク比で表す場合、真の介入の効果がゼロでリスク比で表せば1.0、対数変換すると0にもかかわらず、バイアスの効果で例えばリスク比0.9、対数変換するとδ^b=-0.105の効果として研究結果が得られるということである。

例えば、研究iにおいて、J個のバイアスが認められた場合のモデルでは、以下の式で表すことができる[4]。なお、これらの式はすべて対数変換したうえで成立する。

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

δ^b_{ij} : bias j of study i

$\delta^b_{ij} \sim N(\mu^b_{ij}, \sigma^{b}_{ij}{}^2)$

$\delta^b_i \sim N(\mu^b_i, \sigma^{b}_i{}^2)$: $\mu^b_i = \Sigma_j\mu_{ij}$　$\sigma^{b}_i{}^2 = \Sigma_j\sigma^{b}_{ij}{}^2$

$\delta^b_i \sim N(\Sigma_j\mu^b_{ij}, \Sigma_j\sigma^{b}_{ij}{}^2)$

$y_i \sim N(\theta_i + \mu^b_i, s_i^2 + \sigma^{b}_i{}^2)$

$y_i - \mu^b_i \sim N(\theta_i, s_i^2/\alpha_i)$: $\alpha_i = s_i^2/(s_i^2 + \sigma^{b}_i{}^2)$

y_iは研究iで得られたリスク比の値の自然対数であり、μ^{b_i}はその研究のすべてのバイアスの効果のリスク比の自然対数の総計である。バイアスで調整した介入の効果は最後の式で表される。すなわち、各バイアスのリスク比の自然対数を加算した総計μ^{b_i}を効果指標の値の自然対数から減算し、分散はバイアスの分散を加算した総計$\sigma^{b_i{}^2}$を効果指標の値の分散に加算することで、バイアスで調整されたそれぞれの値が得られる。

以上述べたバイアスはリスク比の乗算、自然対数に変換したのちには加算される効果なので、Turner RMらは加算バイアスと呼んでいる。それに対して、対数スケール上でリスク比の値を乗算するとその効果の結果が表されるようなバイアスを比例バイアスと呼んでいる。比例バイアスではバイアス効果の値が同じであっても介入の効果が大きいほどバイアスのない真の効果の偏りの程度が大きくなる。また、自然対数に変換したリスク比に乗算するので、ベースラインリスクを抑制するような効果、すなわちリスク比＜1.0の場合では比例バイアスが大きくなってもリスク比が1.0を超えることはなく、逆にベースラインリスクを高める効果、すなわちリスク比＞1.0の場合も比例バイアスが小さくなってもリスク比が1.0より小さくなることはない。

第35回で述べたバイアス導出のためのExcelシートを用いてバイアスの各項目を評価した例を図1に示す。このシートを用いて、複数の評価者がそれぞれの研究のバイアス評価を行い、評価結果の内、中央値を用いてメタアナリシスの調整を行うことができる。その際には、セルE4のログスケール上のバイアス調整リスク比、セルF4のその標準誤差の値を用いてmetaforのrma( )関数に引数として設定してメタアナリシスを行うことができる。このような方法をここでは包括的方法と呼ぶことにする。

このシートを用いてバイアスの評価をする場合には、評価項目別に高(-2)・中(-1)・低(0)の3段階で評価を行い、さらにドメインごとにNone(RR1.0)・Low(RR0.9-

[3] 対数変換しなければ、真のリスク比の値にバイアスの効果を表すリスク比を連続してかけ算することで、バイアスの効果を受けた結果のリスク比の値を得ることになる

[4] 第22回および23回での表記と若干変更してある

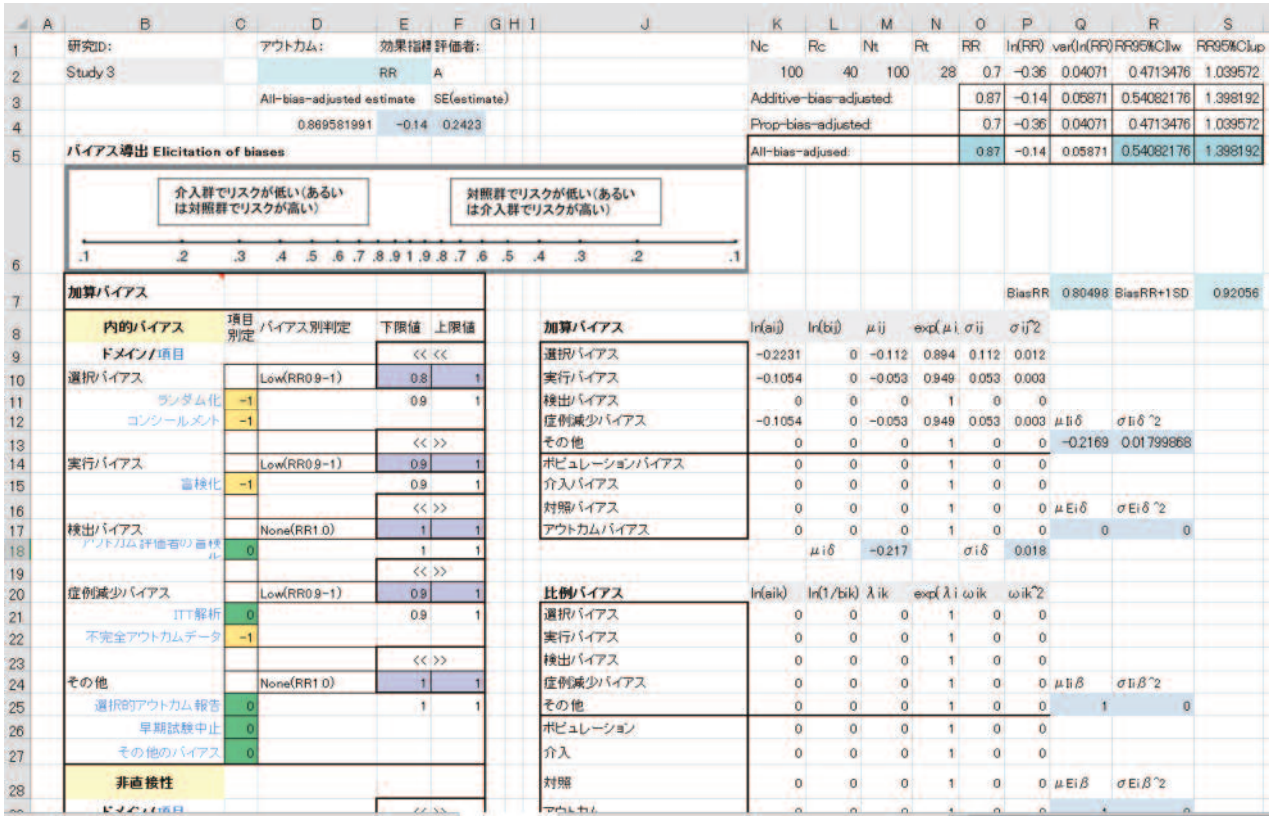


図1　バイアス評価シート

第36回で述べたバイアス導出用のExcelシートに全バイアスの効果をリスク比±1SDの値として計算する式をセルQ7およびS7に入力した。これらの計算は5行目のAll-bias adjustedの結果のln(RR)およびvar(ln(RR))の値とバイアス調整前の2行目のセルのデータから行っている。Q7: =EXP(P2-P5)、S7:=EXP(P2-P5+SQRT(Q5-Q2))

author	nc	rc	nt	rt	yi	sei
Study 1	20	8	20	6	-0.28768	0.437798
Study 2	30	12	30	8	-0.40547	0.376386
Study 3	100	40	100	28	-0.13353	0.245454
Study 4	20	10	20	8	-0.22314	0.353553
Study 5	30	15	30	12	-0.11778	0.307301
Study 6	100	50	100	40	-0.22314	0.158114
Study 7	20	12	20	11	-0.08701	0.378256
Study 8	30	18	30	16	-0.11778	0.245912
Study 9	100	60	100	54	-0.10536	0.22006

図2

バイアスで調整された各研究のリスク比の自然対数yiと標準誤差seiのデータ

1)・Medium(RR0.7-0.9)・High(RR<0.7)[5]の4分類で評価を行ったうえで、ドメインごとにリスク比の値として-1SDと+1SDの値を設定する。この範囲に入る確率がその外側に入る確率の2倍になる範囲の値に相当する。バイアス導出用のスケールがリスク比＞1.0でリスクが上昇する範囲の場合も1以下の値を設定するようになっているので、例えば、上限値がリスク比1.25であれば0.8に設定したうえで、一つ上のセルを>>に設定する。また、0.8～0.9に設定したい場合は、0.9のセルの上のセルを<<に設定する。

なお、図1に示すシートではバイアスの効果をリスク比と＋1SDの値をBiasRRおよびBiasRR+1SDのセルに表示するよう追加してある。

内的バイアスおよび外的バイアスの評価と設定

包括的方法

ドメインごとに効果指標に対する影響を評価して、バイアスで調整したログスケール上のリスク比の値と標準誤差の値が得られたとする。それを図2に示すようにExcelのシートに入力する。バイアスで調整されたリスク比の自然対数（図1のセルE4のログスケール上のバイアス調整リスク比）のラベル名をyi、セルF4のその標準誤差の値のラベル名をseiとする。

さて、このようにしてバイアスで調整されたリスク比の自然対数yiと標準誤差seiのデータが用意できたら後述するスクリプトを用いてメタアナリシスを実行することができる。

簡略法

バイアスの各ドメイン、項目ごとの評価は定性的に行うだけにして、リスク比の値の設定はドメイン全体の評価をまとめに対してのみ行う方法をここでは簡略法と呼ぶことにする。上記の式で示す$\mu^{b,}$、および$\sigma^{b,2}$から推定されるリスク比の値とその＋1SDの値を直接設定することで、メタアナリシスを実行するのであれば、各ドメイン、項目ごとのリスク比の値を統合する手間を省略することができる。

[5] カッコ内の値は一つの目安

簡略法を用いれば、可能性のある異なる値を設定して、メタアナリシスの統合値と信頼区間がどのように変動するかを確認することで、複数の研究のまとめとしてのエビデンス総体の確実性を検討することも容易にできる。すなわち、それぞれの研究について、バイアスリスクのドメイン・項目、非直接性のPICOの項目の定性的な評価に基づいて、さまざまなバイアスの値を設定し、検討することで、エビデンス総体の確実性を検討することができる。

すなわち、一つの研究のバイアスリスクを評価する際に、すべてのドメインのバイアスの大きさと方向を推定し、そのまとめとしてバイアスの大きさ、方向、不確実性の評価を行う。非直接性による外的バイアスついても同様で、PICOのクリニカルクエスチョンとの乖離が全体として研究で得られたリスク比の値をどの程度、どちらの方向に偏らせていて、その程度にはどれくらいの不確実性があるかを評価する。これら二つの偏りを全体としてリスク比で表すといくつくらいで、＋1SDの値はいくつくらいかを設定することはそれほど困難ではない。

もし、バイアスの大きさを決めるのが困難で、バイアスの大きさが大きい可能性も小さい可能性も両方あり、なおかつ方向性についても決めるのが困難な場合には、バイアスの効果をリスク比で1.0に設定し、＋1SDの値をそのとりうる範囲に応じて設定する。取りうる範囲が広ければ大きめの値、たとえば1.5に、範囲が狭ければ小さめの値、例えば1.1に設定する。この場合は、結果としてバイアスで調整されたリスク比の値は変動しないが、信頼区間は幅広くなる。この点もTurner RMらのモデルの優れた点で、このような値の設定によりバイアスによる不確実性だけを取り込むことができる。このような評価をしたバイアスは統合値の信頼区間の幅を広くするが、統合値の大きさには影響を与えない。

また、全体として過大評価になっていると推定される場合には、リスク比で＜1.0の値に設定し[6]、過小評価の可能性が小さい場合には、＋1SDの値も＜1.0に設定する。例えば、バイアス全体としてリスク比であらわすと0.9の過大評価、バイアスの効果が過小評価に働く可能性が小さい場合には、＋1SDの値を0.95に設定することができる。もし、リスク比で0.8の過大評価で、過小評価の可能性もあると考えた場合には、＋1SDの値を1.0またはより大きな値に設定することができる。

なお、＋1SDの値ではなく、95％信頼区間の上限値を設定することも可能である。その場合は、後述するそれに対応したスクリプトを用いる。

一例を図3に示す。

[6] アウトカムが望ましくない事象でイベント率が低下することが望ましい効果の場合

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X
5			バイアスリスク*										非直接性*											
6			選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																
7	研究ID	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	不完全アウトカムデータ	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	author	nc	rc	nt	rt	bias	biasu
8	Study 1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Study 1	20	8	20	6	1	1
9	Study 2	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Study 2	30	12	30	8	1	1
10	Study 3	RCT	−1	−1	−1	0	0	−1	0	0	0	−2	0	0	0	0	0	Study 3	100	40	100	28	0.8	0.92
11	Study 4	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Study 4	20	10	20	8	1	1
12	Study 5	RCT	−1	−1	−1	0	0	−1	0	0	0	−2	0	0	0	0	0	Study 5	30	15	30	12	0.9	1
13	Study 6	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Study 6	100	50	100	40	1	1
14	Study 7	RCT	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	0	0	−2	0	0	0	−2	Study 7	20	12	20	11	1	1.3
15	Study 8	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−2	0	0	0	−2	Study 8	30	18	30	16	1	1.1
16	Study 9	RCT	0	−1	0	0	0	−1	0	0	0	0	−2	0	0	0	−2	Study 9	100	60	100	54	1	1.2
17																								
18	コメント（該当するセルに記入）																							
19																								
20																								
21			ベースラインの不均衡あり	中央管理でない	投薬内容を知ることができる			脱落例が[1]15%ある																
22																								
23			ベースラインの不均衡あり	中央管理でない	投薬内容を知ることができる			脱落例が[1]10%ある									人種差あり							
24																	人種差あり							

図3　バイアスリスク、非直接性の評価結果で調整するメタアナリシスのためのデータ

9つの研究を対象にバイアスリスクのまとめと、非直接性のまとめを総合してリスク比として表した値をbiasのカラムに、+1SDの値をbiasuのカラムに設定してある。バイアスリスクも非直接性もないと判断した場合には、biasもbiasuも1に設定する。Study 3の例では図1で示したバイアス評価の結果を用いバイアスが0.8の効果を及ぼしたと判断し、＋1SDの値は0.92に設定してある。Study 5の例ではバイアスが0.9の効果を及ぼしたと判断し、1.0を超える可能性もあると考え、その＋1SDは1.0を設定してある。Study 7から9の3つの研究については選択バイアスあるいは対象Pの非直接性のため何らかの偏りが生じているがその方向は判断できないとしたため、biasを1、biasuを1.1～1.2に設定してある。バイアスも非直接性もないと判断した場合にはbiasもbiasuも1に設定する。なお、authorのカラムは研究ID、ncは対照群の症例数、rcは対照群のイベント数、ntは介入群の症例数、rtは介入群のイベント数である。

バイアス調整メタアナリシスのためのスクリプト

メタアナリシスは分散逆数法 Inverse-variance methodによるランダム効果モデルを用いて、metaforパッケージを用いて行う。あらかじめRでmetaforパッケージをインストールしておく必要がある。また、metaforをベースにメタアナリシスを実行し、Forest plotなどを出力する著者が作成した関数を記述したma_function_RR.Rのファイルを適当なフォルダに保存しておく。ファイルメニューからディレクトリーの変更で、そのフォルダを設定したうえで、#1. Settingのスクリプトを順次実行する。path以降のスクリプトはメタアナリシス用のデータをcsvファイルとして保存するためなので、もし保存の必要がなければ省略しても構わない。

```
#######Bias-adjusted meta-analysis#########
#1. Setting.----------------------------------------------------
library("metafor")      #To use metafor package
source("ma_function_RR.R")          #After setting working directory to do meta-analysis
#Check the current working directory
path=getwd()
paths=paste(path,"/",sep="")
print(paths)
```

以下の#2の部分のスクリプトは仮想のメタアナリシスのデータを用意するためのスクリプトである。この例では、9件の研究のメタアナリシスのデータを作成している。任意の数の、任意のサンプルサイズ(nc, nt)、ベースラインリスク(br)、リスク比(rr)、バイアス(biasおよび＋1SDの値はbiasu)のデータに書き換えて、さまざまな仮想のメタアナリシスを実行することができる。c( )内に値を研究の数だけコンマ区切りで記述するが、データの個数は同じでなければならない。

設定したリスク比と症例数からイベント数を計算する場合は、#2-2を実行する。その際にイベント数は四捨五入しており、メタアナリシスを後述する#4-1、#5-1のスクリプトを実行する場合は、これらイベント数に対して計算を行う。また、イベント数を直接人数のデータとして設定したい場合は、#2-3のスクリプトを実行する。#2-1と#2-2のスクリプトを実行後#2-3のスクリプトを実行するとイベント数が書き換えられる。

作成したデータをcsvファイルとして保存したい場合には、#2-5のスクリプトを実行する。一度保存したcsvファイルからデータを読み込んで解析したい場合は#2-6のスクリプトを実行する。" "内がファイル名なので必要に応じて書き換えて用いること。

```
#2. Preparing data----------------------------------------------
#2-1. Set study ID, baseline risk, risk ratio, number of participants, and bias.
author=c("Study 1","Study 2","Study 3","Study 4","Study 5","Study 6","Study 7","Study 8","Study 9")
br=c(0.4,0.4,0.4,0.5,0.5,0.5,0.6,0.6,0.6)#Variable for baseline risk.
rr=c(0.7,0.7,0.7,0.8,0.8,0.8,0.9,0.9,0.9)    #Variable for risk ratio.
nc=c(20,30,100,20,30,100,20,30,100)      #Variable for comparator number of participants.
nt=c(20,30,100,20,30,100,20,30,100)
e for intervention number of participants.
bias=c(1,1,0.8,1,0.9,0.9,1,1,1)      #Bias as risk ratio.
biasu=c(1,1,0.9,1,0.92,1.2,1,1,1)      #+1SD of bias as risk ratio.
stunum=length(br)      #The number of studies.
biasln=log(bias)      #log of bias (RR).
biasv=(log(biasu)-biasln)^2      #variance of bias on log scale.
#biasv=((log(biasu)-biasln)/1.96)^2      #For RR and 95%CI upper limit.
#-------------------------
#2-2. Calulate event numbers based on baseline risk, RR.
rc=round(nc*br)
rt=round(nt*br*rr)
#2-3. Or directly set event numbers
rc=c(8,12,40,10,15,50,12,18,60)
rt=c(6,8,28,8,12,40,11,16,54)
#-------------------------
#2-4. Print parameters for confirmation.
print(paste("Number of studies:",stunum))
print(paste("Total sample size:",sum(nc)+sum(nt)))
savdat=cbind(author,nc,rc,nt,rt,br,rr,bias,biasu)
savdat
#----------------------------------------------------------------
#2-5. If you want to save data as csv file.
write.csv(savdat,paste(paths,"meta-data2.csv",sep=""),row.names=FALSE)
#2-6. If you want to import data from a csv file you saved.
dat=read.csv(paste(paths,"meta-data.csv",sep=""))
```

包括的方法の場合のメタアナリシスのスクリプト

図2に示すデータに基づいてメタアナリシスを行うには、Excelでauthorのセルから右下のセルまでの範囲を選択してコピー操作（Ctr+Cまたは左上のコピーボタン）を行ったうえで、Rに戻り、以下の#3-1のスクリプトのdat=read.delim( )の行にカーソルを置き、実行ボタンをクリックする（またはWindowsの場合は上の行でCtr+R、Macの場合は下の行でCommand+Enterでも同じ）。取り込んだデータを確認したい場合は、コンソールにdatと書いてEnterキーを押すと表示される。その後、#3-2のスクリプトを実行すると、Forest plotが作成される。Funnel plotが必要な場合は、#3-3のスクリプトを実行する。

```
#3-1. Import data from Excel via clipboard.
# Windows
dat=read.delim("clipboard",sep="\t",header=TRUE)
# Mac
dat=read.delim(pipe("pbpaste"),sep="\t",header=TRUE)
#------------
#3-2. Do meta-analysis with bias-adjusted yi and sei
attach(dat)
lab="[Bias-adjusted] SE"
res=metarr(lab)
#------------
summary(res)
#3-3. Funnel plot
begg=regtest(res, model="lm", predictor="sei", ret.fit=FALSE);begg;egger=ranktest(res);egger
dev.new();funnel(res,xlab=paste("log RR (Begg P=", toString(round(begg$pval,digits=3))," Egger P=", toString(round(egger$pval,digits=3)),")",lab))
```

得られたForest plotを図4にしめす。

次に、バイアスで調整を行わない通常のメタアナリシスの実行には後述する#5-1のスクリプトを実行する。Funnel plotが必要であれば、#5-2のスクリプトを実行する。

簡略法の場合のメタアナリシス

さて、図3に示したようなデータの場合は、Excelで用意したデータでauthorのセルからbiasuの一番下のセルまでの範囲を選択して、コピー操作を実行したうえで、Rに戻り、以下の#4-1のdat=read.delim( )の行にカーソルを置き、実行ボタンをクリックする（またはWindowsの場合は上の行でCtr+R、Macの場合は下の行でCommand+Enterでも同じ）。

```
#4-1. If you want to import data from Excel via clipboard.
# Windows
dat=read.delim("clipboard",sep="\t",header=TRUE)
# Mac
dat=read.delim(pipe("pbpaste"),sep="\t",header=TRUE)
#------------
#4-2. Prepare data for meta-analysis with bias and biasu data.
attach(dat)
biasln=log(bias)
biasv=(log(biasu)-biasln)^2
#biasv=((log(biasu)-biasln)/1.96)^2      #For RR and 95%CI upper limit.
```

続いて、残り3行のスクリプトを実行する。なお、バイアス効果をリスク比と95％信頼区間上限値で設定する場合は、biasv=(log(biasu)-biasln)^2をbiasv=((log(biasu)-biasln)/1.96)^2を用いることで対応できる。その場合は行頭の#を削除して実行する。

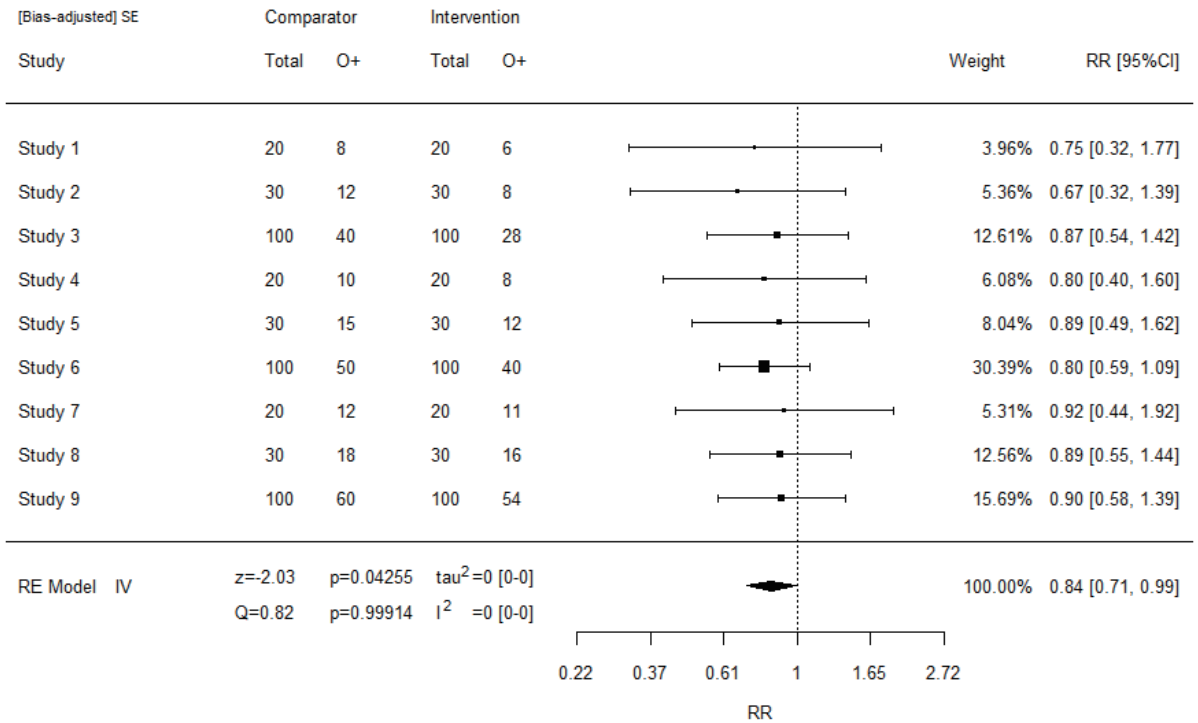


図4　バイアスで調整したメタアナリシスのForest plot

以上で解析のためのデータの準備ができたので、メタアナリシスを実行し、Forest plotを表示させる（図5）。以下のスクリプトの#4-3の部分を実行する。metarr( ) 関数は上記のma_function_RR.Rのファイル中に記述されている。もし、Funnel plotが必要な場合は、#4-4のスクリプトを実行する。

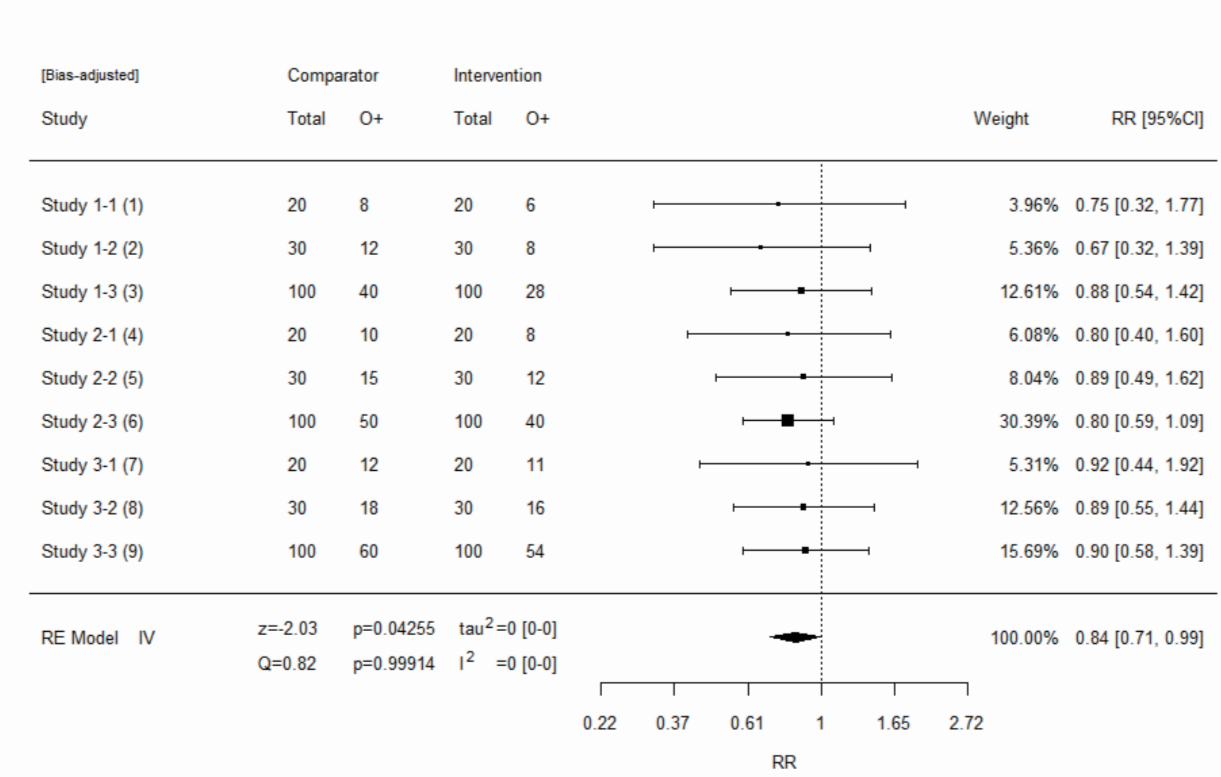


図5　バイアスで調整したメタアナリシスのForest plot
以下に示す図6のバイアスで調整していない場合と比べるとStudy 3とStudy 5では過大評価分が調整されRR1.0の方へリスク比の値が移動するとともに、信頼区間が広くなっている。Study 7からStudy 9までの3研究ではリスク比の値は変わらないが、信頼区間が広くなり、不確実性がより高くなっている。図6のバイアスで調整していない場合と比べると、これらの影響を受けて統合値もより1.0の方へ移動し、p=0.04186となるとともに信頼区間も広くなったため上限値が0.99と1.0に近づき、全体として不確実性が高まっていることがわかる。

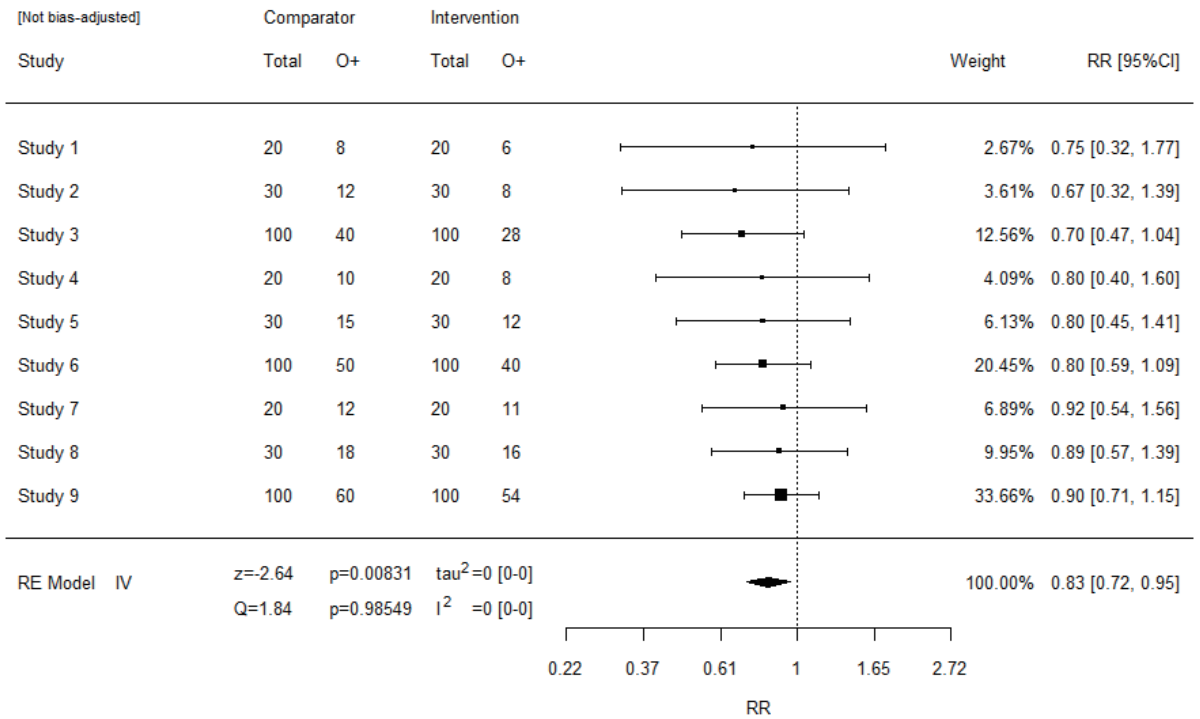


図6　バイアスで調整していないメタアナリシスのForest plot
統合値の上限値は＜1.0であり、p=0.00831である

```
#4-3. Bias-adjusted meta-analysis: effect size and variacne are adjusted.
est=escalc(measure="RR",add=0.5,to="only0",drop00=TRUE,ai=rt, bi=nt-rt,ci=rc,di=nc-rc,method="REML")
yib=est$yi-biasln      #RR is adjusted with log bias.
vib=est$vi+biasv       #Variance is adjusted with bias variance on log scale.
lab="[Bias-adjusted]"
res=metarr(lab)
#----------
summary(res)
#4-4. Funnel plot
begg=regtest(res, model="lm", predictor="sei", ret.fit=FALSE);begg;egger=ranktest(res);egger
dev.new();funnel(res,xlab=paste("log RR (Begg P=", toString(round(begg$pval,digits=3))," Egger P=", toString(round(egger$pval,digits=3)),")",lab))
```

次に、バイアスで調整を行わない通常のメタアナリシスの実行には#5-1のスクリプトを実行する（図6）。Funnel plotが必要であれば、#5-2のスクリプトを実行する。

```
#5-1. Bias-not-adjusted meta-analysis
lab="[Not bias-adjusted]";res=metarr(lab)
#-----------
summary(res)
#5-2. Funnel plot
begg=regtest(res, model="lm", predictor="sei", ret.fit=FALSE);begg;egger=ranktest(res);egger
dev.new();funnel(res,xlab=paste("log RR (Begg P=", toString(round(begg$pval,digits=3))," Egger P=", toString(round(egger$pval,digits=3)),")",lab))
```

なお、バイアスで調整しない場合のメタアナリシスのFunnel plotは図7のようになった。

最後に、ベースラインリスクだけのメタアナリシスが必要な場合は、#6のスクリプトを実行する。

```
#6. Baseline risk proportion meta-analysis
lab="[Baseline risk]"
res=metabr(lab)
```

その結果は図8に示すとおりである。なお、一つの群における率のメタアナリシスに対してmetaforではいくつかの計算法に対応しており、引数measureに"PR"を設定すると率の値のまま、"PLN"で対数変換した率、"PLO"でロジットに変換した率で統合値を計算する。今回は"PR"に設定してある。

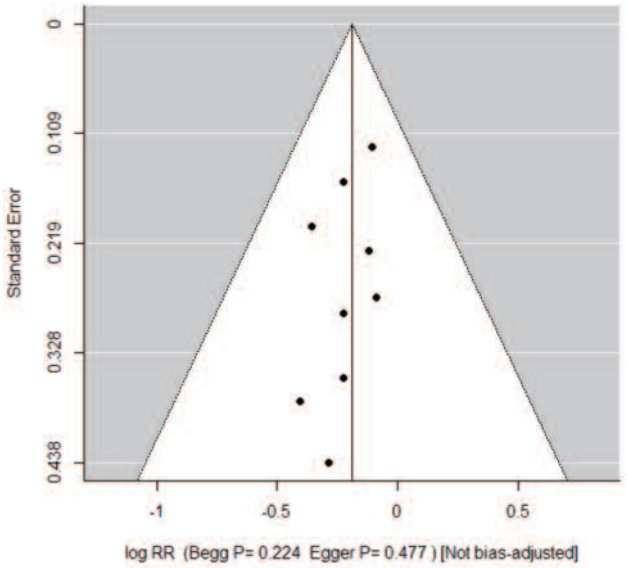


図7　バイアスで調整しない場合のメタアナリシスのFunnel plot

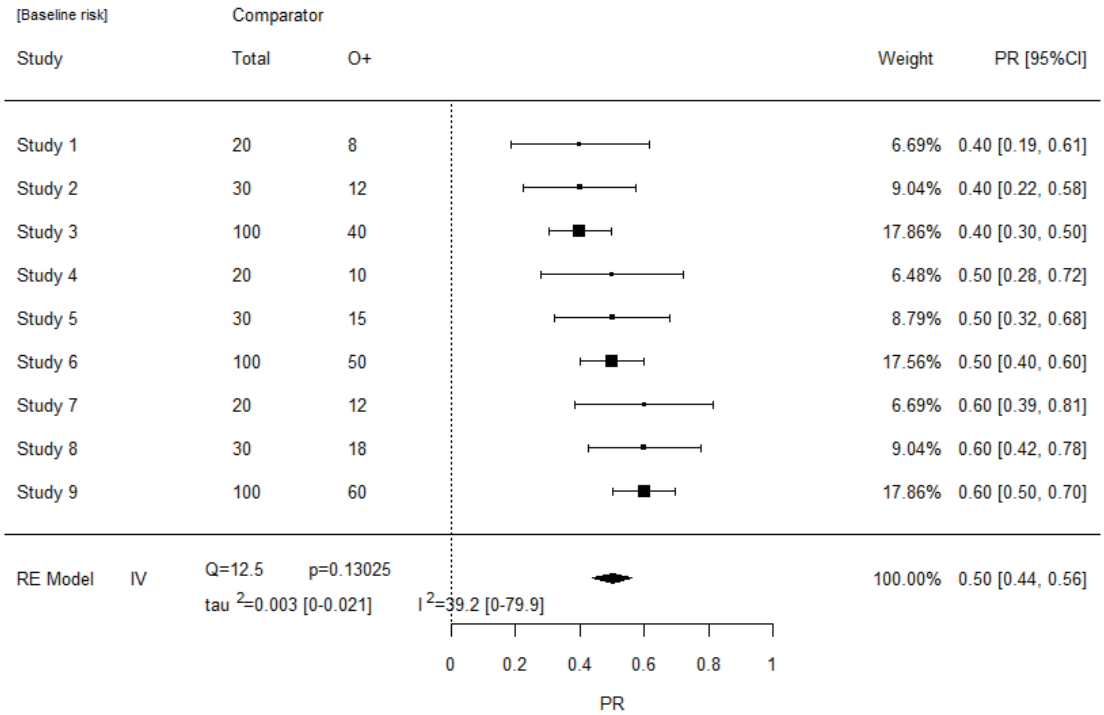


図8　ベースラインリスクのメタアナリシスの結果を示すForest plot

メタアナリシス実行の関数ma_function_RR.R

metaforのrma( )関数およびforest( )関数を用いてメタアナリシスを実行し、Forest plotを作成するスクリプトおよび、funnel( )関数を用いてFunnel plotを作成するスクリプトはma_function_RR.Rというファイルの中に記述した。上記のごとくma_function_RR.Rのファイルを適当なフォルダに保存しておく。ファイルメニューからディレクトリーの変更で、そのフォルダを設定したうえで上記のスクリプトを実行する。

このファイルにはリスク比のメタアナリシスを実行するmetarr( )関数だけでなく、率のメタアナリシスを実行するmetabr( )関数も含む。いずれも、引数としてForest plotの左上に表示するラベルを設定する。特にラベルの表示が必要ない場合はmetarr(" ")の様に記述する。

ただし、バイアスで調整したメタアナリシスの場合は"[Bias-adjusted]"または"[Bias-adjusted] SE"を引数として設定する必要がある。上記のスクリプトの様にlab= "[Bias-adjusted]"を実行してmetarr(lab)を実行してもよいし、metarr("[Bias-adjusted]")を直接実行してもよい。

ma_function_RR.Rの文字数が多いので、ここでは以下にリスク比の関数のスクリプトのみ記述する。

```
###-----------------------------------------------------------------
#meta-analysis function with metafor package. Return the result of rma.
#As global variable:rc, nc, rt, nt, em, author,
#Risk ratio (inverse variance method with metafor)
metarr = function(lab){
if(lab=="[Bias-adjusted]")
{
res=rma(yi=yib,vi=vib,measure="RR",method="REML")
}
if(lab=="[Bias-adjusted] SE")
{
res=rma(yi=yi,sei=sei,measure="RR",method="REML")
}
else{
res=rma(ai=rt,  bi=nt-rt,ci=rc,di=nc-rc,measure="RR",
method="REML")
}
##set parameters for text legends
source="Study";em="RR";fs=0.8
xax=res$yi[1:length(res$yi)]
wid=sqrt(res$vi[1:length(res$vi)])*1.96
xmin=min(xax-wid)
xmax=max(xax+wid)
tic=xmax-xmin
xmi=-tic*3
xma=tic*1.5
slmi=-tic*2
kan=(xma-xmi)/20
linenum=length(res$yi)+2
#forest plot
dev.new()
forest(res,cex=fs,atransf=exp,showweights=TRUE,
xlim=c(xmi,xma),xlab=em, slab=author,
ilab=cbind(nc,rc,nt,rt),ilab.xpos=c(slmi-0.3*kan,
slmi+0.9*kan,slmi+2.5*kan, slmi+3.7*kan), ilab.pos
=c(4,4,4,4))
#add legends
outyes="O+";cgr="Comparator";egr="Intervention"
text(slmi-2.8*kan,-1,pos=4,"IV",cex=fs)
text(xmi,linenum,pos=4,source,cex=fs)
text(xmi,linenum+1,pos=4,lab,cex=fs*0.8)
text(slmi-0.3*kan,linenum,pos=4,"Total",cex=fs)
text(slmi+0.9*kan,linenum,pos=4,outyes,cex=fs)
text(slmi+2.5*kan,linenum,pos=4,"Total",cex=fs)
text(slmi+3.7*kan,linenum,pos=4,outyes,cex=fs)
text(slmi-0.3*kan,linenum+1,pos=4,cgr,cex=fs)
text(slmi+2.5*kan,linenum+1,pos=4,egr,cex=fs)
vps=linenum
text(xma-2.93*kan,vps,pos=2,"Weight",cex=fs)
text(xma,linenum,pos=2,paste(em,"[95%CI]",sep="
"),cex=fs)
zstr=toString(round(res$zval,digits=2))
text(slmi-0.8*kan,-0.8,pos=4,paste("z=",
zstr,sep=""),cex=fs)
pzstr=toString(round(res$pval,digits=5))
text(slmi+0.8*kan,-0.8,pos=4,paste("p=",
pzstr,sep=""),cex=fs)
#Q and p value
qstr=toString(round(res$QE,digits=2))
text(slmi-0.8*kan,-1.6,pos=4,paste("Q=",
qstr,sep=""),cex=fs)
pqstr=toString(round(res$QEp,digits=5))
text(slmi+0.8*kan,-1.6,pos=4,paste("p=",
pqstr,sep=""),cex=fs)
#tau^2 and I^2
tau=paste(toString(round(res$tau2,digits=3)),"
[",toString(round(confint(res)$random[1,2],
digits=3)),"-",toString(round(confint(res)
$random[1,3],digits=3)),"]",sep="")
text(slmi+2.6*kan,-0.8,pos=4,"tau",cex=fs)
text(slmi+3.3*kan,-0.8,pos=3,"2",offset=
0.06,cex=fs*0.8)
text(slmi+3.2*kan,-0.8,pos=4,paste("=",tau,
sep=""),cex=fs)
htwo=paste(toString(round(res$I2,digits=1)),"
[",toString(round(confint(res)$random[3,2],
digits=1)),"-",toString(round(confint(res)
$random[3,3],digits=1)),"]",sep="")
text(slmi+2.6*kan,-1.6,pos=4,"I",cex=fs)
```

```
text(slmi+3*kan,-1.6,pos=3,"2",offset=
0.06,cex=fs*0.8)
text(slmi+3.2*kan,-1.6,pos=4,paste("=",htwo,
sep=""),cex=fs)
return(res)
}
```

今回のスクリプトを記述したファイルbias-adjusted meta-analysis.R、メタアナリシスの関数のファイルma_function_RR.Rおよび解析データを含むExcelファイルMA sample data.xlsxおよびバイアス導出用のExcelファイルをZIPファイルimic40.zipとしてURL: http://zanet.biz/med/dl/imic/imic40.zipからダウンロードできる。解凍したらRを起動後ファイルメニューからbias-adjusted meta-analysis.Rを開いて使用する。

今回紹介した方法を用いると、エビデンス総体の確実性を評価する際に、各研究のバイアス（および非直接性）の程度を様々に設定して効果指標の統合値と信頼区間がどの程度変動するかを検討することが簡単にできる。バイアスを大きめに設定しても統合値が臨床的意義のある閾値の範囲に収まっているのであれば、エビデンス総体の確実性は高いと判断することができるであろう。また、バイアスの大きさが大きければ確実性が低くなるという判断は過小評価のバイアスの場合には間違いとなる。今回用いたバイアスのモデルはバイアスの大きさと、方向と、不確実性の3要素をすべて取り込んで検討することができる。

文献

1) Turner RM, Spiegelhalter DJ, Smith GC, Thompson SG: Bias modelling in evidence synthesis. J R Stat Soc Ser A Stat Soc 2009;172:21-47. PMID: 1938132
2) Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2011;343:d5928. PMID: 22008217
3) Cochrane Handbook for Sytematic Review of Interveintions version 5.1.0 Chapter 8.7 Summary assessments of risk of bias http://handbook.cochrane.org/
4) http://www.metafor-project.org/doku.php/metafor
5) Warn DE, Thompson SG, Spiegelhalter DJ: Bayesian random effects meta-analysis of trials with binary outcomes: methods for the absolute risk difference and relative risk scales. Stat Med 2002;21:1601-23. PMID: 12111922

Medical and Physical Journalの創刊と王立協会誌に却下されたJenner論文（上）

あいみっく＊連　載
論文発表の倫理 ㉟

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

学術雑誌が知識や情報の伝達メディアとして科学界から支持されてきたのは、レフェリーシステムによる質の評価が行われてきたからである。1665年に創刊されたPhilosophical Transactions（王立協会誌）も論文審査がなされていた。しかし、当時どのような審査がなされ、いかなる問題が発生していたのか、実情は示されていない。レフェリーシステムは、発表倫理からも主要なテーマであり、歴史的な視点から検証されるべきである。

今回、英国で18世紀末に発刊された総合医学誌であるMedical and Physical Journalの創刊号から25巻を対象に、解題を行う機会があった。そのなかで、Medical and Physical Journal誌は、Edward Jenner（1749-1823）を支持し、多くの関連記事を掲載し種痘の普及に力を注いでいたことに気づいた。その一方で、Jennerの牛痘による天然痘予防のための画期的な臨床実験報告が、当時の科学界における中心誌である王立協会誌から却下されていた。オリジナルな知見をめぐり、何が争点となったのだろうか。

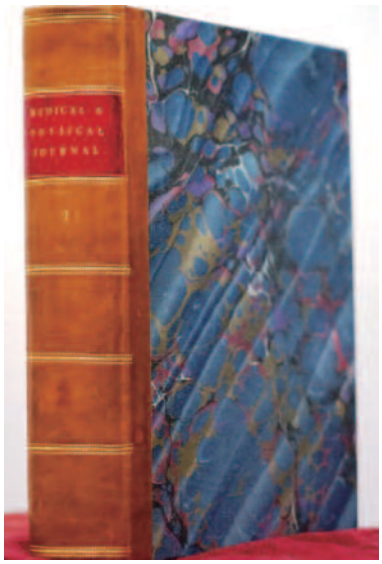


図1　Medical and Physical Journal創刊号：1799年
赤いモロッコ革で装丁され、カバーはマーブル模様

このMedical and Physical Journal誌を支えた人々は、新しく組織された医師グループであった。当時、イングランドでは、OxfordかCambridgeで医学を学び医師（physicians）となり、Royal College of Physiciansのメンバーとなり、上流階級への医療サービスに従事していた。一般の人々や貧者は、テムズ川沿いに建てられた慈善病院や、薬種商（apothecary）、偽医者（quacks）、床屋外科医（barber-surgeons）などを利用していた。18世紀後半に起きた産業革命により、医療ニーズが増大しスコットランドのエジンバラ大学で医学を学び、宗教や出自から自由な医師たちがロンドンに流入し、1773年にMedical Society of Londonを創設し幅広い医療者を結集した[1]。このグループから生まれた雑誌が、Medical and Physical Journalである。つまり、エジンバラ医学とその人脈の影響を受け融合した医学雑誌といえる。

Medical and Physical Journalは、1799年に創刊され1814年の32巻で幕を閉じた。私が所蔵していたのは、第1巻から25巻までのセットであり、10年前に購入したものである。装丁にはモロッコ革が用いられ、カバーはマーブル模様で、各巻500頁を超え、海外古書店の販売目録によれば111点の図版が掲載されているとある（図1）。多くは折りたたまれ、少数ではあるが手彩色されたカラー図版を含んでいる。イングランドで最初に成功した医学領域の総合誌として評価されており、1781年にLondon Medical Journalとして生まれ、変遷を経て（表1）、1877年にBritish and Foreign Medico-Chirurgical Reviewという誌名で終刊を迎えた。

表1　MPJ誌の継続と誌名変更

Journal Title	Year
London Medical Journal	1781–1790
Medical Facts and Observations	1791–1800
Medical and Physical Journal	1799–1814
London Medical and Physical Journal	1815–1833
Medical Quarterly Review	1833–1835
British and Foreign Medical Review	1836–1847
British and Foreign Medico-Chirurgical Review	1848–1877

Source:LeFanu WR. Baltimore: Johns Hopkins Press, 1938

2．英国における医学雑誌の発刊

LeFanu[2]により編纂された“British Periodicals of Medicine 1640-1899”によれば、英国の医学雑誌数は、1640年から18世紀末（1800年）までの160年間に、38誌が発刊され、1801年から1840年の19世紀前半には107誌が創刊されている。18、19世紀の多くの医学雑誌は、学会と結びついていて会議録を発行することに関心を向けていた。英国医学ジャーナリズム形成史をまとめたBartrip[3]によれば、誌名には会議記録を示す言葉である、proceeding、transaction、bulletin、actaなどが使用されていた。この18世紀末までに創刊されたなかで、最も影響力を持った二つの医学雑誌があった。当時の医学教育の中心地であったエジンバラで1733年に創刊された Medical Essays and Observationsであり、定期刊行物としてオリジナルな研究論文の発表メディアとなった。なお、17世紀から18世紀の間には、医学の研究論文は王立協会のPhilosophical Transactions誌に発表されていた。

医学雑誌出版の次なる発展は、総合医学雑誌の出現であり、もう一つの重要誌 Medical and Physical Journal（1799-1814）に具体的に表現されたといえる。この雑誌は1781年に創刊された London Medical Journalを引き継ぎ、1791年に発刊された Medical Facts and Observationsの継続誌でもある。Bartripによれば、Medical and Physical Journal誌は、「大部分の記事は、外国誌からの翻訳であり、そして学術書からの長い要約から形成されていた」と指摘していた。編集の中心を担っていたBradleyが1813年に死去したことで、Medical and Physical Journal誌は1814年に刊行を中止し、1815年から1833年にセカンドシリーズとして誌名をLondon Medical and Physical Journalに換え、巻数を引継ぎながらRoderick Macleod（1795-1852）により編集された。

3．表紙と編集者

1799年の創刊号表紙に、Thomas Bradley（1751?-1813）とA.F.M. Willichの2名の名前があげられており、“edited”でなく“conducted”と表記されていた（図2）。conductという表記に意図された思いはどのようなものであったのだろうか。Medical and Physical Journal誌は、英国はもとより、ヨーロッパ全体を俯瞰し、各地に散らばっているコレスポンデント（通信員）とのやりとり、王立協会をはじめとした会議の動向、主要な定期刊行物の新たな掲載記事、新刊図書のレビューなど、広範な取り組みをしている。医学研究と医療実践を支援するためのメディアであり、これらの幅広い寄与を考えると、conductという言葉はふさわしいかもしれない。Bradleyは、DNB（Dictionary of National Biography）に掲載されており、イングランド西部のウスターシャーで生まれ数学で名声を得た学校で教えた後、医学を学ぶためにエジンバラ大学へ入学し、1791年に卒業しロンドンに居住した。同年12月に王立内科医カレッジ（Royal College of Physicians）から免許を得て、1794年から1811年、ロンドンのWestminster病院に勤めた。彼は内向的な性格で医師としては成功せず、数学者として書物を愛していたが、Medical and Physical Journalの編集者としてDNBに名を残した[4]。

誌名は長く具体的に記事内容を示している。『The Medical and Physical Journal; containing the earliest information on subjects of Medicine, Surgery, Pharmacy, Chemistry, and NATURAL HISTORY, and a critical analysis of all new books in those departments of literature』と、医学領域の総合誌であり、最新のニュース記事と批判的な書評を含んでいる。当時の学術誌の刊行回数は、年刊が主流であるだけに、月刊は頻回であり、表紙に記載されているように“earliest”な報知に特徴がある[5]。また、表紙をレイアウトから見ると、博物学が、医学、外科学、薬学、化学などの医学関連分野を支えているように見える。全学問の基礎に博物学を位置づけている考え方は、ベーコン主義の主張である。金子務は、「まず世界中から経験的事実を収集し、分類し、それからいわゆる修正帰納法によって、法則や一般原理を掴み出していこうとする」[6]とベーコン主義のアプローチを総括している。

表紙の下部には、出版者の名前と住所が記載され、ロンドンのシティにあるセントポール大聖堂の南に面した通りである“St. Paul`s Church Yard”71番地が記

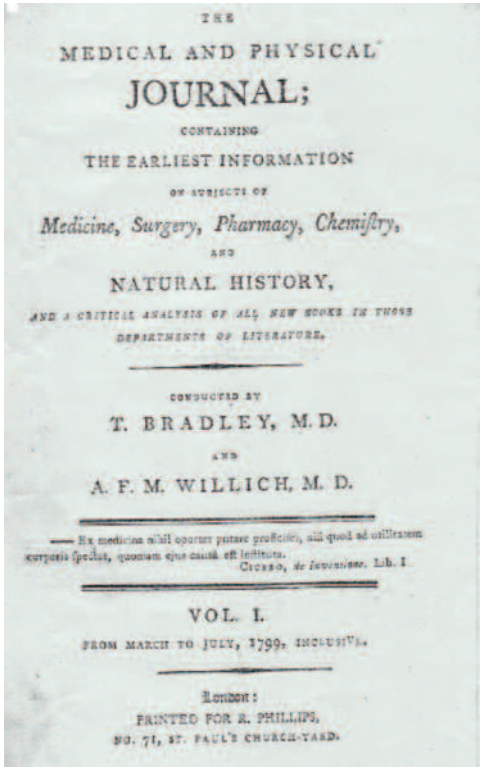

THE
MEDICAL AND PHYSICAL
JOURNAL;
CONTAINING
THE EARLIEST INFORMATION
ON SUBJECTS OF
Medicine, Surgery, Pharmacy, Chemistry,
AND
NATURAL HISTORY,
AND A CRITICAL ANALYSIS OF ALL NEW BOOKS IN THOSE
DEPARTMENTS OF LITERATURE.
CONDUCTED BY
T. BRADLEY, M.D.
AND
A. F. M. WILLICH, M. D.
— Ex medicina nihil oportet putare proficisci, nisi quod ad utilitatem corporis spectet, quorum ejus causâ est instituta.
CELSUS, de Inventione. Lib. I
VOL. I.
FROM MARCH TO JULY, 1799, INCLUSIVE.
London:
PRINTED FOR R. PHILLIPS,
NO. 71, ST. PAUL'S CHURCH-YARD.

図2　Medical and Physical Journal表紙
（Vol.1,1799: 12.5cm X 20.5cm ）

されている。18世紀前半からロンドンの出版産業の集積地として、多くの出版者、印刷者が集まっていた。表紙の末尾に印刷されたセントポール大聖堂の文字は、読者に出版物への信頼性を付加したであろう。

4．表紙に掲載されたキケローとベーコンの言葉

学術雑誌創刊の契機や目的に「熱き思い」を読み取ることは少ないかもしれない。しかし、創刊の辞や前書き、そして表紙に掲載された格言などから、それらを読み取ることができる。代表的なものに、1820年に創刊されたPhiladelphia Journal of the Medical and Physical Sciencesの創刊号に、当時最高の文芸誌であるエジンバラレビューに発表された批評家Sydney Smithの書いた、アメリカの後進性への皮肉を含んだ批判的な言葉を掲げ、アメリカ医学の奮起をうながしていた[7]。「この地球上で、誰がアメリカの本を読むだろうか。誰がアメリカの劇を見にいくだろうか、誰がアメリカの絵画や彫刻を眺めるだろうか。そして、世界は何をアメリカの医師や外科医に頼るというのか」という言葉である。「合衆国における医学の進歩を記述し、改良事項を科学的に立証し、外国の横取りを防ぐ…この国の知識人を鼓舞し評価する」ことを発刊の主たる目的とした。

Medical and Physical Journal誌では、創刊号（1巻から3巻）の表紙に、古代ローマの哲学者であるキケロー（Cicero, B.C.106-43）の言葉が掲載されていた。

「医術は身体の健康のために創始されたのであるから、医術が身体の健康を目指さなければ、医術からは何も生まれないと考えるべきである」
（飯島文男訳）

高い健康への目的意識をもつことが、新しい薬物、治療法の創造と発見につながるのであり、Medical and Physical Journal誌の編集者も、有益な情報や知識をヨーロッパ全土から集め、それらを適切に伝えることで医学・医療の発展に寄与したいという目的が、キケローの言葉に示されている。

もう一つの言葉が25巻の表紙に掲載されていた。英国の哲学者フランシス・ベーコン（1561-1626）の言葉である。

「医学は職業とされてはいても、入念な研究はなされておらず、入念に研究されてはいても、進歩しなかった学問である」[8]

ベーコンは、彼の主著である『学問の進歩』において、展望する精神を持って医学分野を俯瞰して見ていくと、“入念な研究”が医学に欠けていると指摘し、「学問の探求は、学者たちの共同事業であるべきであり、分業と共力とが必要であった」（服部英次郎訳．ベーコン世界の大思想．p.476）とも述べた。ベーコンの医学批判をカバーに掲げ、実験と研究の積み上げを重視し、知識や情報の伝達を改善する意志を示したものであろう。

謝辞と文献・資料は、次号にまとめて掲載する。

この人・この研究

笠田　実 先生

かさだ　みのる先生

Minoru Kasada

このコーナーは、ライフサイエンスに関わる若手研究者の方にリレー方式でご執筆いただいています。

Profile

現職

東京大学総合文化研究科特任研究員

経歴

2009年3月　東京大学教養学部広域科学科卒業
2011年3月　東京大学総合文化研究科修士課程修了
2015年3月　東京大学総合文化研究科博士課程単位取得退学
2015年4月　東京大学農学生命科学研究科特任研究員
2015年6月　東京大学総合文化研究科、学術博士、取得
2016年4月　東京大学総合文化研究科特任研究員

遥かなる25

私の専門分野は生態学である。生態学は、生き物と、その周囲の環境との相互作用についての学問である。私自身は、基本的にはコンピュータシミュレーションや、室内実験で生態学にアプローチしているのだが、共同研究や、手伝いで、野外の調査に行くこともある。そして、私の室内実験の研究材料がプランクトンであることや、河川生態系の共同研究を行っていることから、川や湖に行くことが多い。野外の調査自体は良いのだが、私には川や湖の調査に行くことの懸念材料があった。私は泳げないのだ。子供の頃プールの授業があまり好きではなかった。蹴伸びやバタ足まではなんとかできても、クロールで25m泳ぐという課題は、私にはできるビジョンがまったく浮かば（泳げないだけに）なかった。

ただ、大人になってから泳げないことが特に問題になるわけでもないので、泳げないままだったのだが、最近、友人から大学内のプールに行ってみないかという誘いを受けた。ちょうど、これといった運動をしておらず、学生時代から25パーセント近く体重が増えてしまっており、なにか運動をしなければと思っていたところだった。体重が増えた今、膝や腰への負担が低い水中での運動は良さそうだと思ったので、プールへ行ってみることにした。そして、これを機に泳げるようになれば、川や湖の調査も安心だろう。

プールの前、私は図書館に行き、水泳の本を借りてきた。一応研究者らしく理論から入らねば。「初心者向け」と書いてある本も大抵は25m泳げることを前提に書いてある本が多く、泳げない人向けの本は、少なくとも大学の図書館にはなかった。確かに、顔を水につけるのも難しい人が、本を読んだからといって、スイスイ泳げるようになるものでもないだろう。とはいえ、本を読んだおかげで理屈はわかった。バタ足と手をかく力で推進力を得て、できるだけ水の抵抗を減らすような姿勢を保てば良いのだ。そして、無駄なところに力が入らなくなれば、長く泳げるようになるらしい。あとは、そうなるように体を動かせばいいだけだ。

いよいよ数十年ぶりのプール。私は泳げないが、顔を水につけることがすごく苦手というわけではない。潜る、浮き身、蹴伸びはできる。早速クロールをしてみよう。理論はわかっている、楽勝楽勝、のはずだったのだが。いやいやいやいや。全くできない。どうやって手足を動かす？息継ぎは？体が沈むぞ？25mってこんなに遠かったっけ？気がついたら足をついてしまっている。初めてのプールでは全く泳げる気がしなかった。それどころか、泳げるようになる気がしなかった。泳ぐ、という行為のイメージすら湧かなかったのだ。

本来なら諦めてしまうところだが、これではせっかく買った水着やらキャップやらが無駄になってしまう。それに、案外泳げなくてもプールで体を動かすのは楽しかった。泳げない人がプールに行かない理由の一つに、泳げない、または上手に泳げないのが恥ずかしい、というのがあるのではないだろうか。しかし、私が行っている大学の施設や区民プールには、思った以上にいろんなレベルの人がいて、私のように泳げない人が泳ぐ練習をしていても目立たない感じがした。これは

結構気持ちが楽である。2回目に行く前に、泳ぎの達者な隣の席の同僚に、ステップバイステップで、泳げるようになる方法を教えて貰った。まずはビート板を使って顔を水から出したまま、バタ足で25mたどり着けるようになるところからスタートだ、と。

というわけで、1回で諦めることなく、私は少しずつプールに通うようになった。ビート板を使ってのバタ足も最初は苦戦した。足をバタバタさせても前に進まないのだ。見かねた監視員のおじさんに、「初心者は膝を少し曲げる意識でも良い」とのアドバイスを貰った。たった一言だったが、これは効果てきめんだった。物の本には膝はなるべく伸ばすようにと書いてあるので、逆に私の足は硬くなっていたのだ。ここで、私は初めて気付いた。独学よりも、誰かに習った方が上達するのでは、と。

そこで、区民プールで行われている、無料の初心者向けレッスンに参加してみることにした。参加者は10人くらい。全員おばあちゃんである。いや、おばあちゃんというのは失礼だろう。皆、若々しくはつらつとしていらっしゃる。ただ、区民プールの区分では65歳以上の高齢者というカテゴリーに入るというだけだ。定年を超えるような年齢になって尚、新しいスキルを身につけようという、おばあちゃんたちの向上心には頭が下がる。

初心者レッスンは基本的には全く泳げない人向けなので、最初はプールサイドに腰掛けてバタ足の練習から入った。そして、潜る練習。余裕だ。もともと水が苦手なわけではないので、簡単にできる。それから、蹴伸び。正直自分は、この辺りで、このレッスンは初心者すぎて失敗だったかなと思い始めていた。蹴伸びなんて簡単だ。自分が知りたいのは息継ぎの仕方なのだ。しかし、この考えは、実際に蹴伸びをやってみたところで一変した。いくら運動不足とはいえ、私は他のおばあちゃんの半分以下の年齢であり、唯一の男性だ。筋力や体力はおそらくダントツだろう。しかし、蹴伸びが全然進まないのだ。上手なおばあちゃんの方がスイーと進んで行く。つまり、きちんとしたテクニックを身につければ、筋力が劣っていても上手に進めるということだ。私はレッスンに通うことを決め、レッスンのない日も蹴伸びの練習をした。その後も、レッスンではバタ足の仕方や手のかき方など、基本的なことを2、3教えられるだけだった。しかし、不思議なもので、それらの基本的な練習を真面目にしていると、全くできなかった息継ぎが、教わらなくても徐々にできるようになってきた。

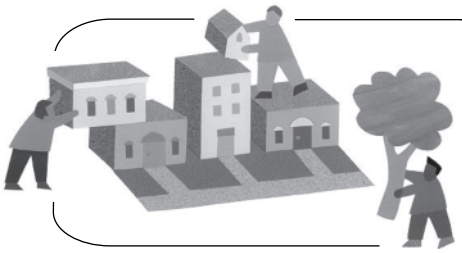
そして、ついにその時は来た。プールの壁に背を向けて立ち、気合を入れる。スタート。ぐっと体を沈めて壁を蹴る。蹴伸びで進む距離をなるべく稼ぐために、体がすぐ浮いてしまわないように意識する。蹴伸びで5mのラインを超えたところから手をかき始める。バタ足は焦って手をかくより少し早めに始まってしまう。右手から始めて、ひとかき、ふたかき、3回かいたところで最初の息継ぎだ。ごばっと顔をあげて息を吸う。あまり息は吸えないが、水を飲まなかったのでまずまずの出だしだ。あとは2回に1回右手でかくときのみ、息継ぎをする。コースの半分を示すセンターラインが見えてくる。ここが鬼門だ。ちょうどこのプールのセンターラインが動くスピードで、自分の泳ぐ速度の遅さがわかってしまうのだ。特に5mラインを越えるときは蹴伸びの勢いがあってそこそこ早くラインの上を超えていくのだが、それと比較して、センターラインを越える遅さには絶望する。また、大体のプールは中心あたりで一番深くなっているので、それも何か変なプレッシャーとなって襲ってくる。こうなると息継ぎがうまくいかない。空気と一緒に水も入ってくる。軽いパニックになる。次の息継ぎで取り戻さなければ。緊迫の息継ぎ。ごぶはっぇ。とにかく顔を出来るだけ長く水面にあげるようにして、必死に息を吸い込む。なんとか空気を吸える。それでも苦しい。それまでのリズムは完全になくなり、ここまでくるともがくように手足をバタつかせる。この状態になると、端から見ると溺れているように見えるかもしれないと不安になってくるのだが、幸か不幸か、監視員さんの助けはない。とにかく息継ぎを必死でしながら手足をバタバタ振り回していると、残り5mのラインが見えてきた。このまま泳ぎきれば念願の25mにたどり着ける。しかし、もう呼吸の苦しさは限界を迎えている。あとは気持ちの問題だ。もう息なんて吸えなくてもいい、苦しいのを我慢しながらとにかく前に進むことだけを意識する。あと3m。実際はほんの数秒だろうが、私にとっては長く、そして遠い3mだ。もはや犬かきのような格好なので、ほとんど前に進んでいないだが、最後の力を振り絞り、なんとか進もうと頑張る。最後は全力で片手を伸ばし、なんとか壁に到達する。ゴール。立ち上がって空気を思い切り吸い込む。25m達成の瞬間だった。私は肩で息をしながら一人で大きくガッツポーズした。実際はただ苦しいだけであったが、もしその瞬間インタビューを受けたら「気持ちいい、超気持ちいい」と言っていたであろう。

25m泳いで初めて気づいたことがある。25m泳げたところで、「泳げるようになった」という感じがしないのだ。全く泳げない時は、25m泳げば、「泳げる」ようになるものだと思っていたのだが、そうでもないらしい。私はさらなる精進に励んだ。そして、それからまたしばらくすると、安定して25m泳げるようになり、さらに100m、200mと泳ぐことができるようになった。相変わらず気持ちよく楽に泳げるわけではなく、泳いでいる最中は苦しいままだが、そろそろ「私は泳げる」といって良さそうだ。

こうして私は泳げるようになった。これで湖や川の調査も怖くない。私は調査に出かけるまえに、改めて野外活動における事故防止指針（安全のしおり）を確認した。そこには、「落水の際は、あわてず落ち着いて救助を待つ」とあった。そう、安全のためには、泳が

ない方が良いのである。調査に水泳の練習は全く必要ない…。ま、まあ泳ぐこと自体を結構好きになったので良しとしよう。運動にもなるし。というわけで、これからも少しずつ泳げる距離を伸ばし、また平泳ぎなどの新しい泳ぎ方にチャレンジしてみようかと思っている。

プールが待ちきれない！



IMIC回想・・・財団創設時からの思い出 ①

IMIC創設時のころ

高田　宜美

（一財）国際医学情報センターは昭和47年（1972年）4月1日に設立されはや45年近く経過したことになります。設立時に22歳で就職した方も全員定年退職されました。また、多くの関係者も故人となられました。現在は順調に発展していますが、設立当初は様々な問題、紆余曲折もありました。筆者は設立時より在職したため、現職の知らない事項も多くあると思われるので過去を思い出しながら個人的な思い出を中心にあいみっくの設立時の歴史をふりかえりたいと思います。

この原稿を執筆するにあたり、編集者から送っていただいた機関誌「あいみっく」も37巻と歴史を重ねてきていますが、在職中にお目にかかった方のお名前もあり懐かしく思い出しています。

IMIC設立許可が出た後の昭和47年の3月のある日に、当時の慶応大学医学情報センター（現、信濃町メディアセンター）から突然、「国際医学情報センターの入所試験に合格したので面接にくるように」との書簡をもらいました。その当時、（財）国際医学情報センター（以下IMIC）が設立されることも全く知らず、試験を受けた覚えもなかったのですが、2年余り日本を離れていたため、戻って仕事を探していたことからとりあえず興味半分、訪問してみることにしました。近くに行くと北里記念医学図書館の看板があり、図書館に関係する組織であることがわかりました。地下階段を下りて中へ入ると古い図書の匂いが漂っていました。かすかにBGMが流れていました。総務担当の方が津田良成先生（当時、医学情報センター副所長、IMIC設立後は業務担当常務理事、慶応義塾図書館情報学教授）の席まで案内してくれました。津田先生は「私はこの1月で50歳になったので、言いたいことは遠慮なく言わせてもらうよ。この4月に財団国際医学情報センターの設立が決まった。仕事はきついが給料はおっそろしく安いけれど、仕事は滅法面白いところだ。その条件でよければ是非、一緒にやっていきましょう」と大変エネルギッシュな話し方で勧めていただきました。面接の後、館内を案内してもらいましたが、索引、分析担当の方の座席には隣の人との間につい立があり、仕事に集中できるようなっていました。何年か後にアメリカの国立医学図書館（National Library of Medicine:NLM）を訪問した時にBGMといい、デスクの並び方などそっくりでした。さすが、留学帰りの津田先生のアイデアだったのだと思いました。それまでは対話を重視する仕事をしていましたので、このような静かな所で勤務できるか不安でしたが津田先生に惹かれて勤務してみることにしました。以前、国際交流関係の業務を担当していた時に知り合った慶応義塾の国際センター出身で当時医学情報センター副所長付だった石井隆氏の推薦があったからと分かったのは就職した後のことでした。

IMICは昭和46年10月20日に設立発起人会を開催し、故外山敏夫氏が発起人代表でした。約半年の検討期間を経て正式に昭和47年4月1日付で財団法人国際医学情報センターが当時の厚生省、文部省の両省の認可で設立されました。従来の日本の医学図書館ではほとんど行われていなかった、文献検索、文献分析、索引作成、翻訳などのサービスを慶応の医学情報センターから分離し、広く医療従事者、研究者、官庁、製薬企業などに医学文献情報を提供することを目的としていました。この種の新サービスを行うため、大学図書館としては異例な職員、パート合わせて140名を越すまでに膨らみ、別組織の存在が必要となったようです。私学補助金額への影響が懸念されていたと聞きました。

IMICは現在では建て替えられた大京町の野口英世記念館隣接の野口ハウス306号室を購入し、IMICの本部事務所として登記しておりました。が、まだ電話も設

1972年3月30日　理事会準備会（於 北里記念医学図書館 第一会議室）
中央: 橋本孝初代理事長　左: 津田良成常務理事　右: 外山敏夫常務理事

1972年4月19日　第1回 理事会·評議員会 (於 ホテルニューオータニ)
中央: 津田常務理事

置されておらず、最初の仕事は港区役所に行き諸手続きをすることでした。IMIC設立記念第1回理事会、評議員会と披露パーティがホテルニューオータニで4月19日に行われることになっており、開催まで2週間程度しか残っておりませんでした。総務関係者を中心に名簿の整理や発送業務を行っており、筆者も準備委員となってしまいました。新規に入所した職員を対象としの新人研修中に、突然呼ばれ、退席して総務まで来てほしいと連絡あり、堀事務局長から「理事長秘書になってもらいたい、仕事の経験者でないと務まらない」とのこと。堀氏は日大医学図書館から移籍された方でした。橋本孝初代理事長は慶応義塾の図書館情報学科の主任教授をされ、丁度定年を迎えられた時には学事顧問となられておりました。相当気難しく大変な人だと言われましたが、図書館学を履修していないことから事務的な仕事になるだろうと思っていましたので承諾しました。このことが、腰掛的に半年ぐらい務めて2年間のブランクを取り戻そうと思っていた気持ちを変えるきっかけとなりました。石井氏からは設立後は様々の業務が生じてくるので、せめて半年は次の仕事のためのブラッシュアップ期間と思ってくれても良いのでと言われていました。しかし、新人ながら理事長秘書として第1回理事会、評議員会、披露パーティに深く関わることになりました。

平成47年4月19日、ホテルニューオータニで2時から理事会、引き続き評議員会が開催されました。会場を移して盛大な披露パーティがそうそうたるメンバーで行われました。橋本孝理事長が挨拶されましたので、その間、近くで見ておりました。橋本理事長誕生には慶応義塾のほか、当時泣く子も黙る慶応出身の医師会長武見太郎氏の推薦もあったことから、パーティにご出席されていたのではないかと記憶しています。また、文部省、厚生省、外務省などの上級幹部もご出席されていたと思います。4月1日付で財団に入職した人は筆者以外には出席してはおらず、医学情報センターの主だった職員が多く出席しており、はなやかなパーティでした。慶応義塾の図書館情報学科卒業の才媛が多く、突然外部から来た新人の筆者が中心にいるのに奇異に思われた方も多かったのではないかと思っておりました。

お披露目は終わりましたが、財団としてはまだ就労規定、給料規定など新組織として必要な事項はまだ何も決まっておりませんでした。財団の誕生のためには基本金、運用資金が必要でしたが、社会調査研究所（現、インテージ）から寄付金を得て、スタートしました。大卒の初任給は世間一般と比べて極めて安く4万円でした。一つの組織から分離されたので、医学情報センターの方々が従来通り、チーフミーティングをスタッフルームで毎週開催し、筆者も出席しました。横文字やカタカナの多い業務内容を少しずつ把握していきました。設立後1年間はこの状態が続き、翌年、3人のベテラン（野添篤毅氏、上田修一氏、裏田和夫氏）が慶応からIMICに移籍し本格的に組織化されていきました。しかし、分離した時に新組織に引き取った複写関係のアルバイト、パートが多くおり、その後、労務問題となっていきました。

設立から10か月後の昭和48年2月、堀事務局長からパートで採用した職員を順次正職員にする予定でその1号として正職員になってほしいと言われ、理事長秘書

会場入口

橋本理事長

外山常務理事（左）・津田常務理事（右）

日本医師会長武見太郎氏

開設披露パーティ（於 ホテルニューオータニ） 1972年4月19日

としての業務だけでなくすでにどっぷり津田常務の業務にかかわっていましたので、承諾いたしました。給与は過去の実績などを考慮して8万円弱程度だったと記憶しています。

設立以前の主に文献複写業務の未収金が多く休日返上して回収事務を行っていましたがあまり効果はありませんでした。そのような状況で堀事務局長は退職し、あらたに日銀出身の生田事務局が就任いたしました。100名以上の職員の給料を支給するのも大変困難な状況になったある日（昭和48年頃の日曜日）、信濃町のうなぎ屋（現在、郵便局がある付近にあった）で非公式に津田常務が慶応義塾の佐藤朔塾長に相談をもちかけました。雰囲気を和らげるために津田常務から同席するようにと言われ3人の会合となりました。経理関係の資料、特に未収金の資料をお見せして今後どのように運営したらよいのかと相談されましたが、特に明快な回答はなかったと思います。この会合はその後も表向きにはならなかったと思います。

一方、昭和47年6月に日本科学技術情報センターがMEDLARS医学文献検索サービスを開始、12月には兄弟的な関係であった（財）日本医薬情報センター（JAPIC）が設立されました。47年は科学技術会議により「科学技術情報の全国的流通システム」構想が答申されており、48年には科学技術庁の「科学技術情報流通技術基準検討会」が設置され、IMICは医学分野での専門センターと認定されました。科学技術の情報分野の提言が多く出された時期でした。このような時期であったので、医学・薬学を含む科学技術情報提供の機運が高まってきていました。津田常務はすべての検討会、委員会の座長や委員を委嘱され多忙を極めていました。検討委員会に出席された津田常務からその日のうちに資料を読ませていただきましたので門外漢であった筆者も次第に科学技術情報流通に関心が深くなっていきました。

慶応の医学情報センターでは米国国立医学図書館（NLM）が作成していたMEDLARSや米国環境情報局の大気汚染Air Pollution 、国際原子力システム（INIS）への日本の文献の提供を行っておりましたが、すべてIMICが引継ぎました。慶応の職員にとっては他の医学図書館では行われていない国際的なデータベースへ日本の文献を提供するという華々しい業務を経験のないIMIC職員へ渡さなければならなくなったのは大変複雑な気持ちだったようでした。一部、ぎくしゃくとした雰囲気も見られました。今まで一つの組織で行われていた業務を新設のIMICへ渡した上、同じ建物内に同居するという形になっておりました。医学情報センターも新たに日本の医学図書館界でリーダーとして活躍できるよう努力が必要でした。このような状況が数年続きました。

国際的な業務を行っていても100名ほどの職員の給与を支払っていくのは並大抵のことではありませんでした。医学情報センターは他の医学図書館と比べて文献複写の相互貸借の依頼件数がダントツに多く医学図書館加盟館で問題となっておりました。そこで設立から3年目の49年4月に財団と慶応の複写部門を分離いたしました。内部的にはそれぞれが複写業務の事務を行うことになったのです。50年の10月8日、鳥取で開催された日本医学図書館協会（JMLA）の総会において、IMICが協力会員として正式加盟が決まりました。前年度の調査では国立大学を中心とするコアな医学図書館からの反対意見が多かったようですが、慶応から理事として出席してIMICの協力会員への加盟の道筋を進めていただいた天野氏から、会場から電話連絡ありました。協力会員はIMICのために設けられた会員種別でJMLAの事業を賛助するための公益団体として認可されたのです。これからはIMICの名前で複写依頼ができることになりましたが、過去にJMLAの中心的な役割を果たしていた津田常務はJMLAの後輩たちに頭を下げるのは快しとしなかったようです。「頭は下げないよ」と何度も言われましたが、内心はほっとされていました。現在はIMICの他に医学中央雑誌刊行会が協力会員となっています。

橋本理事長は49年末に体調不良を訴えられ、年明け後に慶応病院に検査のために入院され、再生不良性貧血と診断されました。病室で常務会を開催したりして、早期の退院を希望されていましたが50年11月21日に逝去されました。お会いしてから2年半ぐらいで、毎日病院にお見舞いしているうちに、肉親のような気持ちになってしまいました。病院入口にある花屋さんに葬儀用のお花を頼んでおいてほしいとまで言われ途方にくれたこともありました。病室でIMICの行く末を大変心配されており、未だ安定していない経営を最後まで気になされていました。ご逝去の翌日付で外山常務理事が理事長代行となられました。

Profile

高田 宜美　*Yoshimi Takada*

1972 年 IMIC 設立時に入職。
各部門の部長を歴任後、
2005 年定年退職。
退職時は渉外部長。
その後、2007 年まで顧問として勤務。

あいみっ子

日曜日よりの使者？ 作・絵 H.M.

編集後記

■年が明けて、本誌も38巻目となります。財団機関紙として、今後も内容の充実に努めてまいりますので、読者の皆様には引き続きご愛読よろしくお願いいたします。今号から新たな連載が始まります。財団は2022年に創設50年を迎えますが、もはや創設時を知っている職員は皆無です。そこで財団のOB職員である元部長の高田宜美氏に創設時からの活動記録を回想記風に書いていただくことになりました。財団職員にとっては貴重な記録になること必定ですが、読者の皆さんにとっても小規模法人ながら一つの組織の誕生から揺籃時代を経て生き延びていく様を読んでいただくことはつましい気晴らしになるものと願っております。人と同じで組織も大過なく育つことはありません。どこまで続けるか未定ですが、異色の連載です。ご愛読宜しくお願いいたします。（委員長）

■新しい年も、はや1ヶ月経ちました。立春が過ぎた後でも寒さは厳しいですが、そんな体を温めるのはやっぱり鍋料理ですね。 我が家では週末土日の夕食のうち1回は、鍋料理が並びます。鍋ばかりで飽きそうですが、不思議と飽きません。水たき、しゃぶしゃぶ、キムチ鍋、すきやき、ちり鍋、湯豆腐、ブイヤベース、おでん・・・。材料と味付けには尽きず、しかも支度も簡単。この前はゴッコ（ホテイウオ）をお味噌味に。ゴッコは初めて食べましたが、淡白ですがゼラチン質が多く、おいしい出汁も出てシメの雑炊までおいしく頂きました。暖かくなるまで、まだまだ土鍋が大活躍しそうです。（ハタハタ）

■新しい年を迎え、寒い日が続いておりますが、皆さまいかがお過ごしでしょうか。昨年の暮れに鎌倉の鶴岡八幡宮へ行ってきました。新しく迎える年は酉年ということで、鶴岡八幡宮の「鳩みくじ」を引いてみましたが結果は「凶」。申年のうちに鳩のおみくじを引いてしまったフライングのせいかもしれません。そこで年が改まって再びリベンジしました。すると結果は「大吉」。幸先のいいスタートを切れそうです。皆さま、本年も「あいみっく」をよろしくお願いいたします。そして皆さまにとって素敵な一年となりますように。（まるちゃん）

■今号より高田さんの連載が始まりました。高田さんはIMICを創設期から支え繁栄させてこられた方です。偉大な方ですのにいつも気さくに優しくお話ししてくださり、私も新入職員の頃に大変お世話になりました。久しぶりにお会いした高田さんは全くお変わりなく、お美しくお元気でいらっしゃいました。古いアルバムを引っ張り出し、楽しくもあり時にはぞっとするようなIMICの歴史を聞かせていただきます。2022年IMIC50周年に向けて、委員長たっての希望で実現した連載です。皆様どうぞご期待下さい。(ダメ母)

一般財団法人 国際医学情報センター　サービスのご案内

（一財）国際医学情報センターは慶應義塾大学医学情報センター（北里記念医学図書館）を母体として昭和47年に発足した財団です。医・薬学分野の研究・臨床・教育を情報面でサポートするために国内外の医・薬学情報を的確に収集・分析し、迅速に提供することを目的としています。
医学・薬学を中心とした科学技術、学会・研究会、医薬品の副作用などの専門情報を収集し企業や、病院・研究機関へ提供しています。またインターネットなどを通じて一般の方にもわかりやすい、がん、疫学に関する情報を提供しています。
昨今では医薬品、医療機器に関する安全性情報の提供も充実させております。また、学会事務代行サービスや診療ガイドライン作成支援、EBM支援なども行っております。

ファーマコビジランスサービス

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

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

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

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

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

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

文献複写・検索サービス

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

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

■ 著作権許諾サービス
学術論文に掲載されている図や表を、自社プロモーション資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。

一般財団法人国際医学情報センター
http://www.imic.or.jp
お問合せ電話番号
営 業 課 :03-5361-7094
大阪分室 :06-6203-6646