あいみっく

38(3) 2017

CONTENTS

Editorial

がんの専門医制度 …… 西山 正彦 53（1）

シリーズ感染症 6
見直されるワクチン開発 …… 山西 弘一 54（2）

医学統計学シリーズ　第42回
決定木の作成と解析 …… 森實 敏夫 59（7）

連載　論文発表の倫理 ㊲
同等の寄与は受容されるか …… 山崎 茂明 70（18）

「この人・この研究」
第35回　史 蕭逸先生 …… 74（22）

特集　財団創設時からの思い出 ③ …… 高田 宜美 78（26）

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

平成 28 年度　財団の活動記録

平成 28 年

5月　平成28年度品質マネジメントシステム研修（全職員対象）

6月　平成28年度個人情報保護に関する定期教育（全職員対象）

第91回日本医療機器学会大会 メディカルショージャパン&ビジネスエキスポ2016
（会場：大阪国際会議場）
企業展示ブース出展・企業プレゼンテーション発表
「情報ノイズに悩まない!! 学術文献のプロが提供する安全性情報 ～『Medical Device Alertサービス』選べる3つの検索法～」

平成28年度第1回定例理事会開催

平成28年度定時評議員会開催

7月　平成28年度情報セキュリティに関する定期教育（全職員対象）

平成28年度 第1回IMICセミナー開催（於：財団会議室）
講師：名郷直樹（武蔵国分寺公園クリニック院長・CMECジャーナルクラブ編集長）
「EBM講座 ～臨床試験から見た有効な治療と有効でない治療の違い～」

IMICビアパーティ開催（会場：TO THE HERBS市ヶ谷店）

8月　平成28年度 第2回IMICセミナー開催（於：財団会議室）
講師：阿部信一（東京慈恵会医科大学 学術情報センター）
「PubMed中級講座2016 ～検索テーマの定式化を学び実行結果を理解することにより、検索実践スキルの習得と検索技術の定着を目指す～」

9月　平成28年度 第3回IMICセミナー開催（於：財団会議室）
講師：森實敏夫（公益財団法人日本医療機能評価機構 客員研究主幹）
「医学統計学講座 ～臨床試験のための医学統計学入門Ⅱ～」

11月　信濃町煉瓦館防災訓練

第36回医療情報学連合大会（会場：パシフィコ横浜 展示ホールA）
企業展示ブース出展

平成28年度 第4回IMICセミナー開催（於：財団会議室）
講師：石塚善久（メディカライト・ジャパン）
「メディカルライティング講座2016 ～実践から学ぶライティングの基礎～」

12月　平成28年度ハラスメント防止研修（全職員対象）

IMIC忘年会開催（会場：明治記念館）

平成 29 年

2月　平成28年度IMICユーザー会開催（会場：明治記念館）

3月　平成28年度第2回定例理事会開催
平成28年度臨時評議員会開催

表紙写真（撮影：山口健治）

合唱曲 COSMOS を初めて聞いた時、「秋桜」という前振りもあり、花を連想していたので「君は宇宙」で激しく ??? 。あとで歌詞を読み直して納得、良い曲です。

あいみっく　Vol.38-3

発行日　2017 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 委員長　加藤 均
皆川雅子、荒居美香、井上志麻、高徳みゆき、小林恵美菜、藤嶋阿里子、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

がんの専門医制度

日本がん治療認定医機構 理事長
西山 正彦

本邦の専門医制度は今大きな転換期にある。紆余曲折を経て、日本専門医機構のもと、外科、内科といった診療科、基本領域の構築はほぼ終了し、ようやくにして新体制が走り出すこととなった。さらに細分化された専門分野（サブスペシャルティ）の専門医制度の構築が進んでおり、がんの専門医制度も、腫瘍内科、放射線治療、血液・小児がん、婦人科腫瘍、頭頸部がんの領域などで導入される計画となっている。

残念ながら、日本の医学教育は海外からガラパゴスに例えられている。事実、学部教育は、依然知育偏重で、実践教育に乏しく、平成14年にして、ようやく客観的臨床能力試験を導入、参加型臨床実習が開始されたにすぎない。今も、国際基準に対応した医学教育認証制度の確立が強く求められており、米国 Educational Commission for Foreign Medical Graduatesより通達された期限の2023 年を目前に控え、国際認証の取得が急務となっている。もちろんガラパゴスと呼称される以上、独自の進化はあり、本邦の医療や先端的医療・医学研究のレベルは決して世界の後塵を拝するものではない。ただ、明らかに客観性、透明性、国際協調性に乏しい。卒後教育、専門医制度も然りである。

本邦における医師の養成や専門教育は、長く医局制度の中で教授の指導を受ける医学部講座制を基盤としてきた。そのような体制下では、共通した価値観の共有、一定の基準による開放的な人材育成は大きく制限される。第二次大戦後にアメリカ式の専門医制度が志向され、専門医の認定組織は学会へと移行したものの、その影響は今なお色濃い。なかでも、がんの専門医制度の構築は大きく出遅れた。がんは全身の疾患であり、治療法も手術、薬物療法、放射線療法など複数の領域にまたがるためである。こうしたなか、がんは国民病となり、医療のグローバル化も急速に進み、国際協調なくして先端的な医療開発も、日常医療も成り立たない状況を迎えることとなった。

IMICにお世話になっている日本がん治療認定医機構は、こうした動きに先駆け、「がん治療に関して認定医と専門医を2段階制とする」という日本医学会の提言（2005年）のもと、一階部分を担う本邦独自のがん医療サブスペシャルティ（がん治療認定医）の養成・認定を行うためにいち早く発足した組織である。ただ、このようにサブスペシャルティを2段階とする制度は、制度移行に伴う暫定措置を除き、世界に例をみない。今こそ、国際的にも、国民にもわかりやすいがんの専門医制度を確立すべき（しうる）時であり、日本がん治療認定機構にはそのまとめ役を担うことが期待されている。すべてはがんに苦しむ人々のため。将来がん治療認定医制度を廃止し、がんに関わるすべての専門医制度に、がん共通基盤の教育プログラムを提供する組織として発展していくことも一つの選択肢と考えている。

見直されるワクチン開発

山西 弘一
Koichi Yamanishi

一般財団法人阪大微生物病研究会理事長、
大阪大学名誉教授

1．はじめに

1970年代後半には世界中で猛威を奮っていた天然痘がWHO及び各国の行政当事者の努力により更に世界中でワクチン（種痘）の徹底した接種により1977年以後1人の患者も出ていない。そこでWHOは1980年に世界各国の行政当局の合意のもとに天然痘撲宣言を行った。ペニシリン、ストレプトマイシンの発見以来多くの抗生物質の開発で細菌感染症、特に結核による死亡が激減し、1970年代には、もはや感染症対策は重要では無いとさえいわれた。しかし1970年代後半より次々と新たな感染症（新興感染症）が発生した。まずエイズが出現し、この疾患は瞬く間に世界に広がり、アフリカ、アジアの国々は現在多くの患者を抱えている。更に人畜共通感染症であるSARS、MERS、エボラ出血熱等が出現しその死亡率の高さより我々を震撼させた。最近では世界中で家禽の間で流行しているH5N1、H7N9型のトリインフルエンザウイルスが何時ヒトに感染する新型インフルエンザウイルスに変異して世界中で大流行するかが話題になった。又、オリンピックの行われた、ブラジルでジカ（zika）ウイルスの流行があり注目が集まっている。更にデング熱、結核等過去に恐れられた感染症が再び猛威を振るっている（再興感染症）。いずれにしても、これら感染症対策には感染防御としてのワクチン開発が必須である。

2．今までのワクチン開発と効果

ワクチンは大きく生ワクチン、不活化ワクチン（トキソイド、サブユニット、VLPワクチンを含む）に大きく分類される。以前のワクチン開発は天然痘のように牛痘の応用（種痘）や、経験的に鶏卵等を継代して弱毒する方法で非常に効果の高い生ワクチンが開発されてきた。その例は種痘、麻疹、風疹、おたふくかぜ、水痘等である。生ワクチンの利点は少量の細菌やウイルスを接種することにより、効果を上げることが出来、一度良い弱毒株を得ると製造も比較的容易で大量に生産出来、結果として安価に出来る。又効果は高く液性抗体に加え細胞性免疫（細菌、ウイルスが体内で増殖するため）の誘導が期待され、結果として免疫が長期間持続する。一方欠点としては弱毒の程度により発熱等の臨床反応が見られることと、強毒株に復帰する可能性がある（しかし現在ではウイルスの特異マーカーを見ることで強毒と弱毒ウイルスを区別され、又経代数を限定し復帰出来にくくしてある）。

不活化ワクチンの特徴として接種された抗原は体内で増殖することも無く、ヒトへの感染性も無いので比較的安心され一般的には臨床反応が少ない。しかし大量の抗原を接種するので局所反応（接種場所の発赤等）があるが少ない。欠点として通常ワクチン抗原を大量に生産し更に抗原を精製して用いるために高価になり、又効果が上がるまでには通常数回のワクチン接種が必要である。不活化ワクチンにはアルミ製剤等のアジュバントが用いられ一般的には液性抗体の誘導が主である。近年細胞性免疫のみならず、細胞性免疫も付与できるように種々のアジュバントの開発がなされている。

最近では、いずれのワクチン開発にも分子生物学的手法が導入され、新しいワクチン開発が盛んに行われてきた。

3．将来実用化が期待されるワクチン

Ⅰ．投与法の改良（非注射法）

現在用いられているワクチンはほとんどが皮下、筋肉内への注射法である。この方法はワクチンを定量投与するには優れているが、疼痛や産業廃棄物の問題がある。そこで最近では以下の方法が開発されつつある。

1）*粘膜投与ワクチン*

例としてポリオ生ワクチンは経口投与により自然感染経路より投与され、血清抗体の産生の他に腸管に分

泌型IgAの産生を促した。このことは腸管、呼吸器の粘膜には新たな免疫機構が存在することが予想された。このことが引き金となり新たに自然のルートによるワクチン投与が考えられていた。（しかし生ワクチン投与で数少ないながら感染による自然感染様の症状が見られ現在では不活化ワクチンに変更されている。）最近ではインフルエンザワクチンは経鼻投与が開発されつつある[1]。ワクチンがサブユニット抗原であればアジュバントと共に投与を行う。このように今後現行及び新たなワクチンの投与法の開発も考えられる。更に粘膜免疫の誘導法として、食物にウイルス等の遺伝子を組み込み食料として食べるワクチン（経口ワクチン）も考えられている[2]。

2）*皮内投与ワクチン*

痘瘡のワクチンである種痘は皮内に接種させた。最近皮下組織よりも浅い表皮または真皮にワクチン液を注入する皮内投与型ワクチンが開発されている。皮膚は抗原提示細胞が豊富である。表皮にはランゲルハンス細胞が、真皮には真皮樹状細胞（Dendric cell＝DC）が多く存在する。また、表皮のケラチノサイトは免疫を調節するサイトカインの産生や分泌を行うことがでる。皮内にワクチン液を投与することでより効率よく抗原を免疫担当細胞であるリンパ球更に所属リンパ節に移行できることが考えられる（図1）。皮内投与型ワクチンとしていわゆる旧来のマントー法、他のデバイスを用いた皮内接種法、皮膚に貼り付けるパッチ法が存在する。いわゆる経皮ワクチンがある。効率良く、正確な量を投与でき、容易に、安全に投与できるためのデバイスが開発されている。ツベルクリン反応で用いられるマントー法は長年持ちいれたが医師のテクニックが必要で、実際には皮下への漏れがある。また年齢や性によって表皮や真皮の厚さが違うので全年齢に用いられるデバイスが必要とされる。最近インフルエンザワクチンやポリオワクチンへの応用も考えられている。もし効果が同程度であれば利点の一つにワクチン量の減少がある。

II．新たな手法でのワクチン開発

前記のようにワクチンの開発は経験法による弱毒化や、全粒子の不活化ワクチンや表面タンパクやポリサッカライドの生成物ワクチンが広く用いられてきたが、現在では分子生物学的手法を用いた新たなワクチン開発が試みられている。

1）*レコンビナント生ワクチン*

レコンビナント生ワクチン開発の試みは、1982年のワクチニアウイルス（VV）をベクターに用いる発想から始まった[3]。方法は、天然痘のワクチンとして用いられてきたVVの遺伝子を解析し、ウイルスの増殖に必要のない遺伝子（言い換えれば、この遺伝子がなくても増殖できる遺伝子；たとえばチミジンキナーゼ）に種々の遺伝子（感染防御に関連する抗原を発現する遺伝子）を組み込み、細胞にtransfect（DNAを細胞に挿入すること）し、同じ細胞に感染させたVVとの組換えウイルスを作らせる方法である。この方法を用いてでヒト免疫不全ウイルス（HIV）、ヒトT細胞白血病ウイルス-1（HILV-1）、単純ヘルペスウイルス（HSV）、狂犬病ウイルス、HBVをはじめ多くのウイルス病のワクチンが開発されつつある。このワクチンの利点は、複数のウイルス遺伝子を挿入でき、多価ワクチンとして働きうることである。

レコンビナント生ワクチンには最近デングワクチン[4]が注目されている。

認可されたワクチンは弱毒黄熱生ワクチンの遺伝子にデングウイルス遺伝子（preMとE遺伝子）を挿入した組み換え生ワクチンである。デングウイルスには4種の型があり黄熱生ワクチン遺伝子に各々のデング遺伝

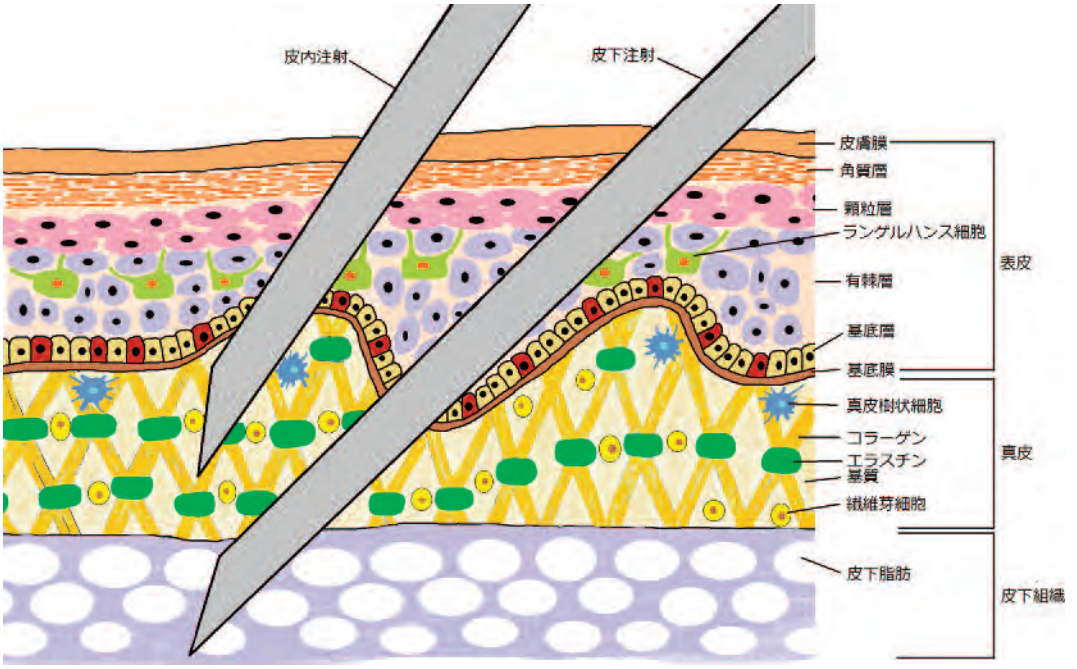


図1

子を組み込んだもので4種のウイルスの混合ワクチンである。更にデングウイルス2型に他のデングウイルス遺伝子を挿入しいわゆるベクターとして用い多価ワクチンとする不法も開発されつつある。

そのほかのウイルスベクターとして最近ではパラミクソ、インフルエンザウイルス、アデノウイルス、HSV、水痘帯状疱疹ウイルス、が考えられている。さらに、細菌生ワクチンであるBCGをベクターとして用いてのワクチン開発も試みられている。いずれにしてもこれらのワクチンの特長は、種々のウイルスの感染防御抗原のみを発現させることが可能で、副反応が少なく、一度のワクチン接種で複数のワクチン効果を期待されるものである。

2）*遺伝子工学的手法を用いてのVLPワクチン（virus-like particle）*

VLPとはウイルス粒子に酷似した粒子を産生するもので、ウイルス抗原を表面に持つ粒子が形成される。粒子の中には遺伝子が含有せず、大量培養が可能で比較的安価にでき、安全性が高いことが期待される。現在一般に用いられているB型肝炎ワクチン（HBV）はこの手法で製造されている。HBV のDNAのS遺伝子領域を適当なプロモーターの下流につなぎ、酵母や動物細胞に注入し、発現されるHBs抗原を精製してワクチンとしたものである。この精製抗原は電子顕微鏡で観察すると、あたかも血漿中のHBs抗原のように約20nmの球状をしている。一般にウイルス抗原を大腸菌を用いて発現させると正常な高次構造を持つタンパクを得ることは困難である。HBVワクチン酵母や動物細胞で作成されたものが用いられている。

更にパピローマウイルスに対するワクチン（子宮頸がんワクチンと言われている）が認可された。現在では種々工夫されインフルエンザウイルス、HIV、日本脳炎ウイルス、E型肝炎ウイルス等多くのウイルスを用いたVLPもワクチン候補となっている。現在治験中のものもあり将来のワクチンとして期待される。

3）*ポリペプチドワクチン*

蛋白の抗原性を発揮する部位（抗原決定基）をエピトープと呼ぶが、このエピトープのペプチドを合成し、ワクチンとする試みがなされている。この利点は純粋なものが合成される。長期間安定であり、感染性がない等である。しかし半面、自然の蛋白は立体構造を有するため、合成ペプチドが自然抗原と全く同じ抗原性を発揮することは困難である。さらにアジュバントの添加も必須である。がん抗原を用いたものは開発されているが感染症には今後開発される可能性がある。

4）*核酸ワクチン（nucleic acid vaccine）*

1993年以後[5] DNAベクターそのものを動物に接種することで防御抗体、細胞性免疫誘導できることに成功した。方法は抗原が自分の細胞で発現されるので正常な抗原構造や糖鎖の付加等のタンパク合成後の修飾も正常で理想に近い。更に宿主でタンパクの合成が行われるのでクラスⅠ主要組織適合性抗原との反応も正常で細胞性免疫の誘導も期待される。この手法でのワクチン開発はインフルエンザ、牛ヘルペス、狂犬病、マラリア、HIV で報告されている。しかし心配が全くないわけではない。その一つに抗DNA抗体の産生、細胞中での抗原が長期間産生される、発癌性等である。これらの困難を克服してワクチンとして用いられるには多少の時間を必要とする。

4．日本のワクチン開発の問題点と今後の取り組み

わが国でのワクチン開発数は欧米に比べここ30年ほど極端に少ない（表1）。わが国では1987年に世界に先駆けて認可された水痘ワクチン、A型肝炎ワクチンが

表1　日本と米国　主たる導入ワクチンの比較

年	日本	米国
1985	B型肝炎ワクチン（米国は1982）	
1987	水痘生ワクチン	Hibワクチン、IPVワクチン
1988	肺炎球菌ワクチン（米国は1977） 遺伝子組換えB型肝炎ワクチン MMRワクチン（米国は1971）	
1991		aPワクチン（日本から導入　日本は1981）
1992		日本脳炎ワクチン（日本から導入　日本は1976）
1993		DTaP-Hib
1995	不活化A型肝炎ワクチン	水痘生ワクチン（日本から技術導入）
1996		Hib-B型肝炎ワクチン、A型肝炎ワクチン
2000		肺炎球菌ワクチン
2002		DPT-IPV-B型肝炎ワクチン
2003		経鼻インフルエンザ生ワクチン
2005		MMR-水痘ワクチン、髄膜炎菌ワクチン（結合ワクチン）
2006		ロタウイルスワクチン
2007	Hibワクチン 沈降新型インフルエンザワクチン(H5N1株)	プレパンデミックインフルエンザワクチン(H5N1株)
2008		DTaP-IPV-Hibワクチン、DTaP-IPVワクチン
2009		HPVワクチン（子宮頸がん予防ワクチン）
2011	HPVワクチン ロタウイルスワクチン	
2012	DTaP-sIPV（4種混合）	季節性インフルエンザ（経鼻・生4価、販売は2013年）
2013	肺炎球菌ワクチン	
2016		4価季節性インフルエンザ（細胞培養）

ワクチン産業ビジョンより改編

あるが、最近では麻疹、風疹混合生ワクチン（米国では麻疹、風疹、おたふくかぜに最近水痘ワクチンの4種混合ワクチンが認可された）が認可され広く用いられている。欧米ではわが国と異なり、小児用ワクチンをとっても、種々の細菌ワクチンの他、下痢症の予防のロタワクチンが用いられている。

さて何故日本でのワクチン開発数が欧米に比べ少ないのか。理由の一つにはワクチンメーカーの多くが財団法人等の小規模体制であり、開発費が少ないことも考えられるが、我国での治験にかかわる費用の膨大さ（認可までの時間等を含む）も理由の一つであろう。またワクチン開発のための臨床・非臨床のガイドラインの作成の必要性も判明した。

今までのワクチンは主として小児を対象にしたものであった。成人用の帯状疱疹ワクチンは現在水痘ワクチンの適応拡大ですでに用いられている。子宮頚部がんの原因ウイルスであるパピローマウイルスワクチンも認可された（わが国でも実用化されたが、神経系の副反応の可能性があるとして使用量が激減したままである）。

小児は多くのワクチンを接種されることが多く、接種スケジュールを合わすのに困難を極めている。たとえば風邪等の疾病のためワクチンの接種スケジュールが合わないことが多く見受けられる。そこで混合ワクチンや多価ワクチンの開発が期待される。DPT（ジフテリア、破傷風、百日咳）ワクチンに不活化ポリオワクチンを混合した4種混合ワクチンが用いられているが、更にHib（インフルエンザ菌）やHBを含む5価、6価ワクチンがわが国も近い将来に導入される予定である。

多くの大学、研究所には先端的基礎研究がおこなわれている。しかし問題は研究者にはポテンシャルがあるが、ワクチンメーカーや製薬メーカー等との連携が薄く、共同研究体制が欠けていた。産学連携を強化する目的で2015年度より国立研究開発法人　日本医療研究開発機構（通称AMED）が発足した。今後の成果が期待される。

5．ワクチン開発にかかわる種々の問題点

まずワクチンは通常健康な人に接種されるので、その効果は医療経済面からも著しいことが期待される。特に現在の生ワクチン（麻疹、風疹、ポリオ、水痘等）はその効果が大きい。しかし生ウイルスを人体に接種するために多少の臨床反応（副反応）がみられる。

現在広く用いられているワクチンの一つにインフルエンザHAワクチンがある。HAタンパクはインフルエンザ粒子表面に存在し、細胞への感染に最も重要な役割をし、このタンパクに対する抗体は感染防御抗体である。しかしながらHAワクチンは肺炎等のインフルエンザウイルス感染による重症化は抑制できるが、感染そのものにはその効果が低いとされている。そこで米国では低温で馴化した生ワクチンが認可されたが、効果の点で期待されたほどでもないようである（米国CDC）。開発中のワクチンはレコンビナント手法で生産されたHAを大量に投与するワクチンや、HA以外のタンパクをターゲットにするワクチン、投与を経鼻にする全粒子ワクチンが臨床試験中である。

今一つの問題はワクチン接種による副反応の大きさである。人は遺伝的にも多様性が大きく、効果のみならず副反応も種々である。わが国ではパピローマワクチン接種による副反応が問題になっているが、今後はワクチンが市場に出た後のサーベイが更に重要になるであろう。

近年のワクチン開発にはその効果判定（優位さ判定）に非常に多くの人への試験接種が行われる必要がある。そのうちの一つはワクチンの効果判定にはもしサロゲートマーカー（人への治験結果以外で効果判定を推測できるマーカーであり例えば中和抗体の誘導）が見いだされれば治験数を減らして認可後の調査で本格的な接種に移行することも必要になるかもしれない。例えばウェストナイルやジカ熱等の我が国に存在しない感染症に対するワクチン開発には必要になる。

ワクチンを開発し製造まで可能な国は先進国に限られている。先進国で用いられているワクチンが全て開発途上国で用いられているとは限らない。特に最近開発が進んでいるワクチンはコストも高い。しかしワクチンを必要としているのは開発途上国である。その原因は開発費の増大である。過去は顕性感染率の高い感染症（例えば麻疹、風疹、水痘等）をターゲットにしていたために治験にかかる費用は特に高額ではなかったが、多くの接種者を必要とする感染症では特に治験にかかる費用が膨大である。例えば帯状疱疹の効果判定には対照群を含めると約4万人に接種が行われた[6]。

6．終りに

WHOは現在ポリオの根絶に向けて奮闘中である。1960年代までは世界で流行したポリオは先進国では患者もなく、これらの国々ではポリオの生ワクチンより不活化ワクチンに切り替えている。開発途上国でもすでにポリオ2型は世界で流行は見られず、他の二つの型も限定された地域のみで見られるのみであり、WHOは開発途上国でも生ワクチン接種を不活化ワクチンの接種に切り替えるように要望している。しかし問題は価格である。不活化ワクチンは生ワクチンに比し非常に高価である。今後は低価格の不活化ワクチンが生産されるように期待される。

さらに多くの開発途上国には熱帯感染症が存在する。特にマラリア、結核は重要であり、今後の開発が期待される。先進国でも今後はウイルス感染と関連の深いがんワクチン、例えばEBウイルス、成人白血病ワクチン等が考えられる。

ワクチンによる感染症の予防は我々の最大の念願で

ある。ワクチン接種による免疫は決して感染を防ぐのではなくあくまでも発症の予防であるが個体の感染症の発症を防ぐのみならず、個の属する社会をも防御する役目がある。更にこのことは最近の費用対効果研究でも経済効果が大であることは証明されている。一方、特に新興感染症に対するワクチン開発は国民を感染症より護る国家の責任課題でもある。一つの国のみならず世界が連携して世界的なワクチン開発が行われることが期待される。

文献

1) Tamura SI, et al. Intranasal immunization with influenza vaccine. In “Mucosal Vaccines”. Academic Press, San Diego, 1996 425-436
2) 幸　義和　植物ワクチンの応用ー食べるワクチンー　化学療法の領域　2003 19. 11
3) Panicali D, Paoletti E.Construction of poxviruses as cloning vectors: insertion of the thymidine kinase gene from herpes simplex virus into the DNA of infectious vaccinia virus. Proc Natl Acad Sci USA. 1982 79(16):4927-4931.
4) Guy B, Noriega F, Ochiai RL, L'azou M, Delore V, Skipetrova A, Verdier F, Coudeville L, Savarino S, Jackson N. A recombinant live attenuated tetravalent vaccine for the prevention of dengue. Expert Rev Vaccines. 2017 16(7):1-13.
5) Wolff J.A.et al. Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A, Felgner PL. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science* 1990 247: 1465-1468,
6) Oxman M. et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med. ;2005: 352 :2271-2284.

山西 弘一
Koichi Yamanishi

Profile

略歴

昭和 42 年 3 月	大阪大学医学部医学科　卒業
昭和 47 年 3 月	大阪大学大学院医学研究科博士課程修了、医学博士（大阪大学）
昭和 51 年 4 月	米国ペンシルバニア州立大学留学（昭和 53 年 11 月まで）
平成 3 年 6 月	大阪大学教授微生物病研究所
平成 5 年 1 月	大阪大学教授医学部
平成 13 年 8 月	大阪大学大学院医学系研究科長・医学部長（平成 17 年 3 月まで）
平成 17 年 4 月	大阪大学名誉教授
平成 17 年 4 月	独立行政法人医薬基盤研究所　理事長
平成 25 年 4 月	独立行政法人医薬基盤研究所　名誉理事長
平成 25 年 6 月	一般財団法人阪大微生物病研究会　理事長 現在に至る

主たる学会活動

平成 8-11 年	日本ウイルス学会　理事長
平成 13 年	日本ウイルス学会　会長
平成 15 年	日本臨床ウイルス学会　会長
平成 18 年	日本ワクチン学会　理事長
平成 18 年	日本ワクチン学会　会長

受賞

昭和 63 年 10 月	小島三郎記念文化賞
平成 2 年 11 月	大阪科学賞受賞
平成 16 年 11 月	野口英世記念医学賞

決定木の作成と解析

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

決定木Decision treeは意思決定のために用いられるひとつのツールであり、臨床決断に応用することができる。確率論的に起きる事象によって枝分かれして行き、最終的にいくつかのアウトカムに分類され、木が枝分かれしたような図が作成される。その作成は日常臨床で頻繁に活用できるほど、容易ではないが、複雑な決定木が必要な例は、研究のテーマとなり、論文として発表されている。また、費用対効果分析 cost-effectiveness analysis（CEA）でよく用いられるツールのひとつである[1,2]。

決定木を描くにはさまざまな方法が用いられているが、選択肢が2つの場合の単純な決定木の例を図1に示す。

この例では、治療することの効用値は0.98×0.95+0.7×0.05=0.966、治療しないことの効用値は0.99×0.6+0.72×0.4=0.882で計算され、治療することの価値の方が高いことがわかる。

決定木は意思決定のために有力なツールとなりうるが、その作成はかなりの労力が必要である。また、各枝の起きる確率の値は不確実性が伴っており、臨床研究に基づく場合も、サンプルサイズによるランダムエラーとバイアスによる不確実性を伴う。また、効用値は個人個人で評価が異なるため異なる値を設定し、QALYの場合も健康に関連した生活の質Health-related quality of life, HQOLと生存年の積として算出されるので、前者にはさまざまな値を設定する必要がある場合がある。したがって、いわゆる感度分析 sensitivity analysisが必要になる。

感度分析も一つのパラメータ、例えば、治癒率の値を変えて、結果がどう変わるかを見る、一元感度分析だけでなく、各パラメータの確率密度分布からのランダムサンプリングを用いるモンテカルロシミュレーションによる確率的感度分析などさまざまな方法がある（表1）[5,3]。

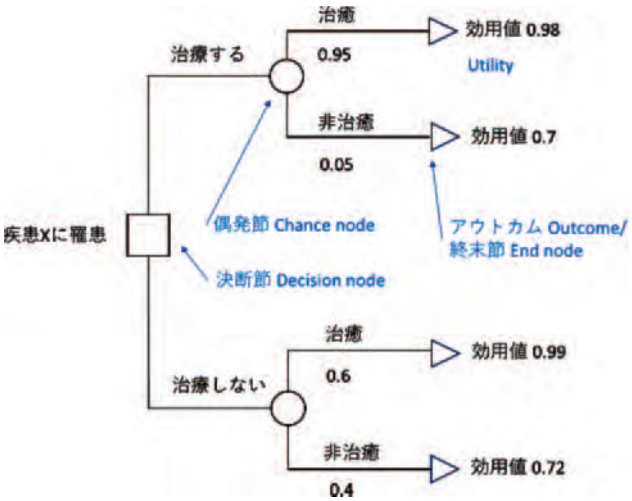


図 1　決定木の例
偶発節からの枝分かれは確率論的に生起する事象を示し、それぞれの枝の起きる確率を示す。一つの偶発節から伸びる枝の確率の合計は 1 となる。終末節にはその枝の価値を効用値 Utility（期待効用 Expected utility とも呼ばれる）、余命 Life expectancy、質調整生存年 Quality adjusted life year（QALY）あるいは質調整余命 Quality-adjusted life year（QALE）などで表し、その値を設定する。

表 1　感度分析の種類

一元感度分析	他のパラメータは一定のまま、ひとつのパラメータを変動させて推定されるアウトカム / 費用に対する影響を見る。
多元感度分析	他のパラメータは一定のまま、2 つ以上のパラメータを変動させて推定されるアウトカム / 費用に対する影響を見る。
閾値分析	ひとつのパラメータを変動させて推定されるアウトカム / 費用に関する決断が変わる値を明らかにする。
極値の分析	ひとつまたはいくつかのパラメータの大小極端な値を設定して推定されるアウトカム / 費用に対する影響を見る。
確率的感度分析	パラメータの不確実性を推定されるアウトカム / 費用の不確実性へ広げるシミュレーションとともに、観察された値の確信 / 信頼区間と尤度を特徴づける確率分布を用いる。

今回、これらの作業を行うためのRのスクリプトを作成してみた。今回のスクリプトはかなり大規模なものになったので、本稿中には一部だけを記載する。スクリプト全体はダウンロードできるようにしたので必要な場合はダウンロードして使用していただきたい[1]。

また、決定木は診断のアルゴリズムを示すためなどにも作成され、Rのパッケージrpart[2]などの解析ツールがある。これらは、CART（Classification and Regression Trees）とよばれる手法[4]に基づいている。詳細はパッケージのマニュアル[5]やTherneau TMらの解説[6]を参照されたい。同様の手法は人工知能にも用いられている[7]。今回はこれらについては取り上げないが、さまざまな書籍や論文が発表されているので、興味ある読者はそれらを参照していただきたい。

決定木作成のためのRスクリプト

まず、Microsoft Excelで図2のような決定木スケッチDecision tree sketchを作成する。

この例では成人の急性虫垂炎に対して、抗菌薬による保存的治療と手術による虫垂切除の2つの治療選択肢があり、そこから枝分かれしていく決定木を作成する。各ノードの名称をそれぞれのセルに書き込んであるが、左側の列が先に起きる事象でそれぞれのセルから枝分かれして、右隣の列のセルのいずれかに枝がつながる。右隣につながるセルがないものは終末節となる。右側のセルから見ると、その元になるセルが左側にあり、そのセルの位置を下の対応した位置のセルに書き込む。例えば、D列の3，4，5行目の3つのセルは左隣のC列の1番目のセル、すなわちセルC3からの枝分かれであることを示す。各ノードの名称を入力したセルは上下に連続した状態にする。

上下のブロックの間は1行分空ける。最初の決断節は2つ目のブロックの1行目に記入する。決断節の名称を決定木のCSVファイルのファイル名に用いる。

図2のセルA3からF21の範囲を選択して、コピー操作を行い、クリップボード経由でRに渡し、決定木の作成を行い、CSVファイルとして出力する。そのCSVファイルをExcelで開いて、体裁を整え、各枝の確率を入力したのが、図3である。体裁を整えたら、Excelのファイルとして、すなわちxlsxファイルとして、のちの使用に便利な形式で保存しする。各枝の確率はランダム

	A	B	C	D	E	F
1	Decision tree sketch					
2						
3		抗菌薬による保存的治療	1ヶ月以内に手術受ける	合併症無し	手術受ける	合併症無し
4			1ヶ月以内に手術なし	主要な合併症あり		主要な合併症あり
5				その他の合併症あり		その他の合併症あり
6				1年以内に再発無し		
7				1年以内に再発あり		
8						
9	成人の急性虫垂炎	1	1	1	5	1
10			1	1		1
11				1		1
12				2		
13				2		
14						
15		手術による虫垂切除	合併症無し			
16			主要な合併症あり			
17			その他の合併症あり			
18						
19		1	1			
20			1			
21			1			

図2　Decision tree sketch

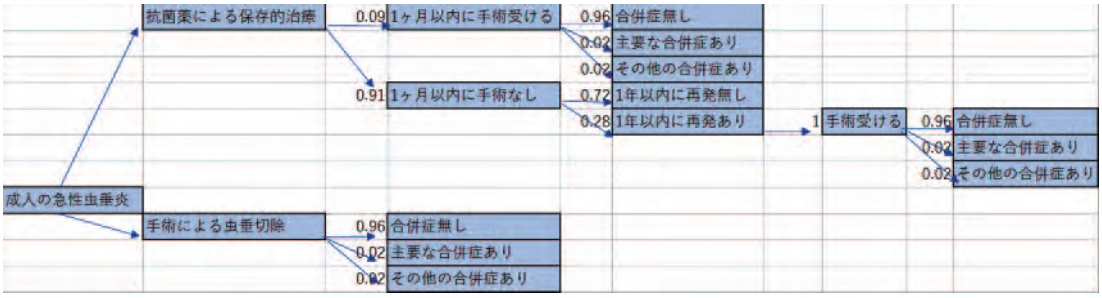


図3　Decision tree sketch より作成した決定木

各ノードのセルを太枠で囲み、塗りつぶしで色を付け、ノードの左側にそのノードの事象が起きる確率の値を入力した。矢印は Excel の挿入メニュー→図形から矢印を選択して描画した。

[1] http://zanet.biz/med/dl/imic/imic42.zip

[2] Recursive Partitioning and Regression Treeから名前が付けられている。https://cran.r-project.org/web/packages/rpart/index.html

化比較試験のシステマティックレビュー[8]を参考に設定した。

ここまでの作業のスクリプトは以下の通りである。

最初に必要なパッケージの読み込みを行う。インストールしていない場合は、先にインストール作業を行う。なお、tcltkパッケージはRをインストールした際に含まれている。もし、パッケージの読み込みで一覧にない場合には、tcltk2というパッケージをインストールする。その場合は、"tcltk"を"tcltk2"に書き換える。パッケージgtools[9]はDirichlet's distributionディレクリ分布を取り扱うために用いる。ディレクリ分布はベータ分布を多項分布に拡張したものである。

```
###Decision Tree###
#Read in packages.
library("tcltk")
library("gtools")
```

決定木の作成および解析に必要な関数のファイルdtfunc.Rを保存したフォルダを指定して読み込ませるため以下のスクリプトを全部選択して、実行させる。この関数は著者が作成した。

```
#Read a file dtfunc.R of the functions
#Select a folder containing dtfunc.R file.
paths=tk_choose.dir(default="",caption="#1  Select a folder to save data files")
paths=paste(paths,"/",sep="")        #オープンダイアログで選択したフォルダを設定。
setwd(paths)
source("dtfunc.R")      #dtfunc.Rファイルを読み込み各関数を読み込ませる。
```

次に、Excelの上記スケッチの必要なセルの範囲（図2のセルA3からF21の範囲）を選択してコピー操作（Ctr+CまたはExcelツールバーの左上のコピーボタンをクリック）を行い、Rに戻って、exdat=…の行にカーソルを置き、実行ボタンをクリック、またはWindowsではCtr+R、MacではCommand+Enterでスクリプトを実行させる。

```
#-----------------------------------------------------------------#
###1.Making a decision tree###
#Prepare a sketch of decision tree with two options according to a rule.
#Read the data via clipboard.
exdat=read.delim("clipboard",sep="\t",header=FALSE)
```

この操作でExcelのデータが読み込まれ変数exdatに格納される。

次に結果として作成される決定木のCSVファイルを保存するフォルダを設定する。オープンダイアログで選択したフォルダあるいは作成した新規フォルダが作業ディレクトリに設定される。

```
#Select a folder to save a result file.
paths=tk_choose.dir(default="",caption="#1  Select a folder to save data files")
paths=paste(paths,"/",sep="")
setwd(paths)
```

その上で、次のスクリプトを実行すると"DT"+決断節の名称.csvのファイル名で設定したフォルダにCSVファイルが保存される。

```
#Make decision tree table with prepdt(), makdt(), and save as csv file.
prepdt()      #Decision tree用のCSVファイルを作成保存する。
```

この作業に用いる関数はprepdt()とmakdt()である。makdt()はprepdt()中で参照される関数である。いずれも著者が作成した関数でdtfunc.Rの中に記述されている。

作成されたCSVファイルをExcelで開いて、上記のように図3に示すような形式に整えて、xlsx形式で保存する。

効用値の設定

Excelで決定木のコピーを作成し、図4の様に上下に並べておく。まず、上段の決定木の終末節に効用値を設定する。

この段階で、それぞれの治療選択肢の効用値の計算は、通常Excelの機能を用いて計算することができる。結果はセルA13, A14に得られる。以下の式が入力されている。各枝の起きる確率で重みづけした合計値を計算する。

セル A13 は =((K8*I8+K7*I7+K6*I6)*1*E6+G5*E5)*C5+(G4*E4+G3*E3+G2*E2)*C2

セルA14は=E10*C10+E11*C11+E12*C12

単純な決定木の場合には、このような方法で十分かもしれない。

また、図4の下段の様に、費用についても値を設定して、同様にExcelの機能を用いて計算することができる。A28とA29に結果が表示されている。

セルA28は

=((K23*I23+K22*I22+K21*I21)*1*E21+G20*E20)*C20+(G19*E19+G18*E18+G17*E17)*C17

セルA29は=E25*C25+E26*C26+E27*C27

次に、Rでそれぞれの選択肢の効用値および費用を計算するスクリプトを作成したので、それを用いてそれぞれの選択肢の効用値と費用を計算させる。データはExcelからクリップボード経由で読み込ませる。

図4のセルA2からK12までの範囲を選択してコピー操作を行いRに戻って下記のスクリプトのexdat1=…の行のスクリプトを実行してデータをクリップボード経由で読み込ませたのち、それ以降のスクリプトを実行すると、それぞれの選択肢の効用値が計算され、上記で設定したフォルダにvalue1.csvおよびvalue2.csvというファイル名で保存される。ここでの計算にはmakdt1()、makdt2()およびcalcval()という関数を用いている。これらの関数は最初に読み込ませたdtfunc.Rに含まれているので最初にsource("dtfunc.R")で呼び出しが可能な状態になっている。

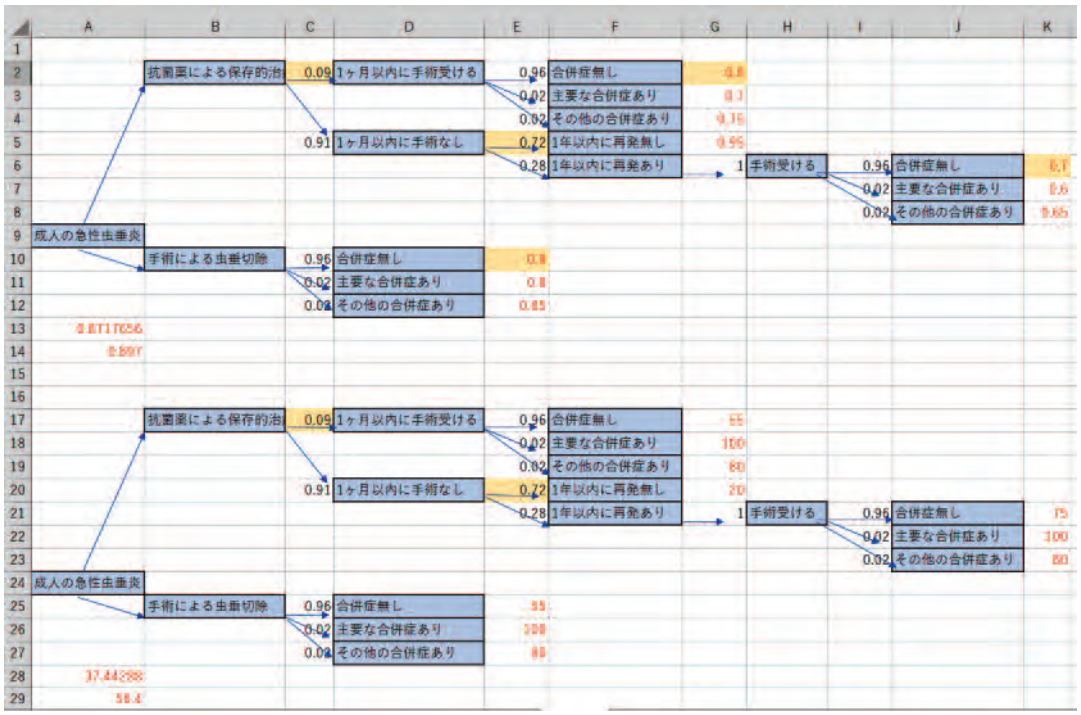


図４　効用値および費用を設定した決定木
効用値は最小 0～最大 1 で設定。費用の単位は万円。

```
#Read data for prob, val. (2 is comparator, 1 is the intervention.)
exdat1=read.delim("clipboard",sep="\t",header=FALSE)
#Calculating values (QALY, Utility, etc) and save as csv files.
exdat=exdat1
dt1=makdt1()
dt2=makdt2()
arm=1
filnam="val_1"
value1=calcval(dt1,filnam,arm)
arm=2
filnam="val_2"
value2=calcval(dt2,filnam,arm)
value1
value2
write.table(value1,"value1.csv",sep=",",col.names=FALSE,row.names=FALSE)
write.table(value2,"value2.csv",sep=",",col.names=FALSE,row.names=FALSE)
```

Rのコンソールには図５のように出力され、value1[1,1]が0.8717656、value2[1,1]が0.897と上記のExcelの計算結果と同じ値が得られたことがわかる。また、各ノードの計算結果もマトリックスのそれぞれの位置に表示されている。このマトリックスは最初にDecision tree sketchとして作成したものと同じ位置関係にある。これらのマトリックスは上記で設定したフォルダにvalue1.csvおよびvalue2.csvというファイル名で保存される。

```
> value1
          [,1]    [,2]  [,3]  [,4] [,5]
[1,] 0.8717656 0.79700 0.800 0.697 0.70
[2,]        NA 0.87916 0.700    NA 0.60
[3,]        NA      NA 0.750    NA 0.65
[4,]        NA      NA 0.950    NA   NA
[5,]        NA      NA 0.697    NA   NA
> value2
     [,1] [,2]
[1,] 0.897 0.90
[2,]    NA 0.80
[3,]    NA 0.85
```

図５　効用値の計算結果

費用についても、図4のセルA17からK27までの範囲を選択してコピー操作を行い、Rに戻ってexdat2=…の行のスクリプトを実行してデータをクリップボード経由で読み込ませたのち、それ以降のスクリプトを実行すると、それぞれの選択肢の費用が計算され、上記で設定したフォルダにcost1.csvおよびcost2.csvというファイル名で保存される。

```
#Calculating cost and save as csv files..
#Read data for prob, cost.
exdat2=read.delim("clipboard",sep="\t",header=FALSE)
exdat=exdat2
dt1=makdt1()
dt2=makdt2()
arm=1
filnam="cost_1"
cost1=calcval(dt1,filnam,arm)
arm=2
filnam="cost_2"
```

```
cost2=calcval(dt2,filnam,arm)
cost1
cost2
write.table(cost1,"cost1.csv",sep=",",col.names=FALSE,row.names=FALSE)
write.table(cost2,"cost2.csv",sep=",",col.names=FALSE,row.names=FALSE)
```

Rのコンソールには以下のように（図6）、出力され、cost1[1,1]が37.44288、cost2[1,1]が56.4と上記のExcelの計算結果と同じ値が得られたことがわかる。

次に、増分費用対効果比 Incremental cost effectiveness ratio (ICER)を計算してみよう。上記のスクリプトの実行に続けて以下のスクリプトを実行する。

```
> cost1
          [,1]   [,2]  [,3] [,4] [,5]
[1,] 37.44288 56.400  55.0 75.6   75
[2,]       NA 35.568 100.0   NA  100
[3,]       NA     NA  80.0   NA   80
[4,]       NA     NA  20.0   NA   NA
[5,]       NA     NA  75.6   NA   NA
> cost2
     [,1] [,2]
[1,] 56.4   55
[2,]   NA  100
[3,]   NA   80
```

図6　費用の計算結果

```
#Calculating incremental cost, incremental utility or QALY and ICER.
#2 is comparator, 1 is the intevention.
incc=cost1[1,1]-cost2[1,1]
incv=value1[1,1]-value2[1,1]
icer=incc/qaly
incc
incv
icer
```

結果は図7のとおりである。

```
> incc
[1] -18.95712
> incv
[1] -0.0252344
> icer
[1] 751.2412
```

図7　増分費用対効果比の計算結果

介入2=手術による虫垂切除を基準にして介入1=抗菌薬による保存的治療の効用値がどれだけ増えるかが変数inccに格納されており、約-0.025、すなわち介入1は平均で一人当たり約0.025効用値が小さくなることが示された。それだけ抗菌薬による保存的治療の方が価値が低いという結果と解釈される。

介入2=手術による虫垂切除を基準にして介入1=抗菌薬による保存的治療の費用がどれだけ増えるかが変数inccに格納されており、約-19万円、すなわち介入1は平均で一人当たり約19万円少なくなることが示された。

一元感度分析

それでは、手術に対する効用値を小さくした場合にどうなるか検討してみよう。今回の例では、抗菌薬投与による保存的治療を選択した場合も、約30%の率で手術を受けることになるので、その場合の効用値も低く設定する必要がある。

まず、図8の決定木のデータのセルA1からセルK11までの範囲を選択してコピー操作を行い、Rに戻り、上記のexdat1=…のスクリプトからvalue2までのスクリプトを実行して再計算を行い、上記のICERの計算のスクリプトを実行する。

図8　手術に対する効用値を小さくした例

図9に示すように、増分費用に変化はなく抗菌薬投与による保存的治療の方が、費用が低いが、増分効用値はプラスに転じ抗菌薬投与による保存的治療の方が、効用値が高くなることがわかる。したがって、腹部にメスを入れることや手術痕が残ることに対する忌避の気持ちが強く、手術に対する価値を低く見る患者さんの場合であれば、抗菌薬投与後の再発率、手術に伴う合併症などを考慮しても、抗菌薬投与による保存的治療の方が望ましい選択になることがわかる。さらに、費用を考慮しても同じ結論になる。

```
> incc
[1] -18.95712
> incv
[1] 0.0402856
> icer
[1] 751.2412
```

図 9
手術に対する効用値を小さくした場合の増分費用、増分効用値、増分費用対効果比

なお、ここで計算したICERはQALYによるものではなく、効用値が1あたりの増分費用を示しているので、解釈に注意が必要である。一般的に、QALYに基づくICERの場合は、500〜600万円/QALY位までは受け入れてもいいのではないかとされている。今回の例は急性虫垂炎であり、慢性の疾患ではないので、QOLで重みづけした平均余命を用いることには妥当性がないと考えられる。通常、効用値は死亡というアウトカムには0を設定し、なんの検査・治療もしないで症状もなく治癒する場合は1に設定できるが、効用値1あたりの費用の意義づけは困難と考える。

さらに、他のパラメータについてもさまざまな値を設定してどちらの選択肢の効用値が大きいか、費用はどちらが多くなるかなどを検討することができる。

確率的感度分析

それでは、手術を受けることに対する効用値をフラットな分布、すなわち一様分布からランダムにサンプリングし、1回ごとに抗菌薬投与による保存的治療と手術による虫垂切除のそれぞれの選択肢の効用値を計算し、計1000回ランダムサンプリングを行ってみよう。

Rでは関数runif(個数,最小値,最大値)を用いることでそれを実行することができる。たとえば、以下のスクリプトを実行すると、変数xに平均値0.5、標準偏差0.98の正規分布からのランダムサンプルの値が1000個分格納される。

x=runif(1000,0.5,0.98)

xはベクトルなので、たとえばx[50:60]を実行すると50番目から60番目までの値を見ることができる。さらにhist(x, breaks=12)を実行すると10個のカラムのヒストグラムがプロットされる。実行した結果を図10に示す。

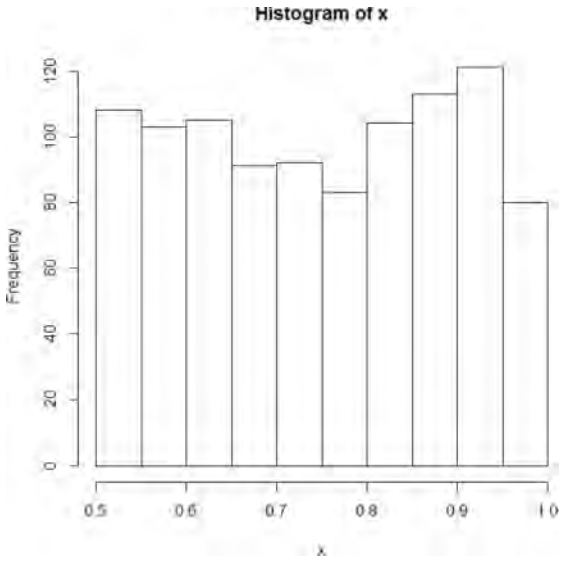


図 10　一様分布からの 1000 個のランダムサンプリングの例

50番目から60番目のサンプルの値を見ると最小値から最大値の範囲でバラバラの値になっているのがわかる。1000個のサンプルの分布は完全なフラットな分布ではないが、手術の効用値を変動させた場合に2つの介入選択肢の効用値がどのように変化するかを見る目的には十分である。

さて、図11に示すように、決定木の手術が関わるノードの効用値をf:0.5:0.98と設定する。このデータをRの側で読み取り、fでフラットな分布であることを指示し、最小値が0.5、最大値が0.98の範囲のランダムな値を1000個サンプリングさせるスクリプトを作成した。

このようなノードの記述法により指定した分布からのランダムサンプルを得て配列の1番目から1000番目までの値を用いて順次、抗菌薬投与による保存的治療と手術による虫垂切除の効用値を1000個計算させることができる。

分布を設定したノードには1000個のランダムサンプルを格納する変数名を対応させ、 それらから一つのマトリックスを作成する。ランダムサンプルを格納した変数を参照しない場合はNAを設定する。介入1（抗菌薬投与による保存的治療）の効用値に対するマトリックスはvalo1m、介入2（手術による虫垂切除）の効用

```
> x=runif(1000,0.5,0.98)
> x[50:60]
 [1] 0.6850197 0.9437854 0.7963571 0.8517993 0.8674449 0.9326177 0.6724513
 [8] 0.8225058 0.5871732 0.9713113 0.9744151
> hist(x,breaks=12)
```

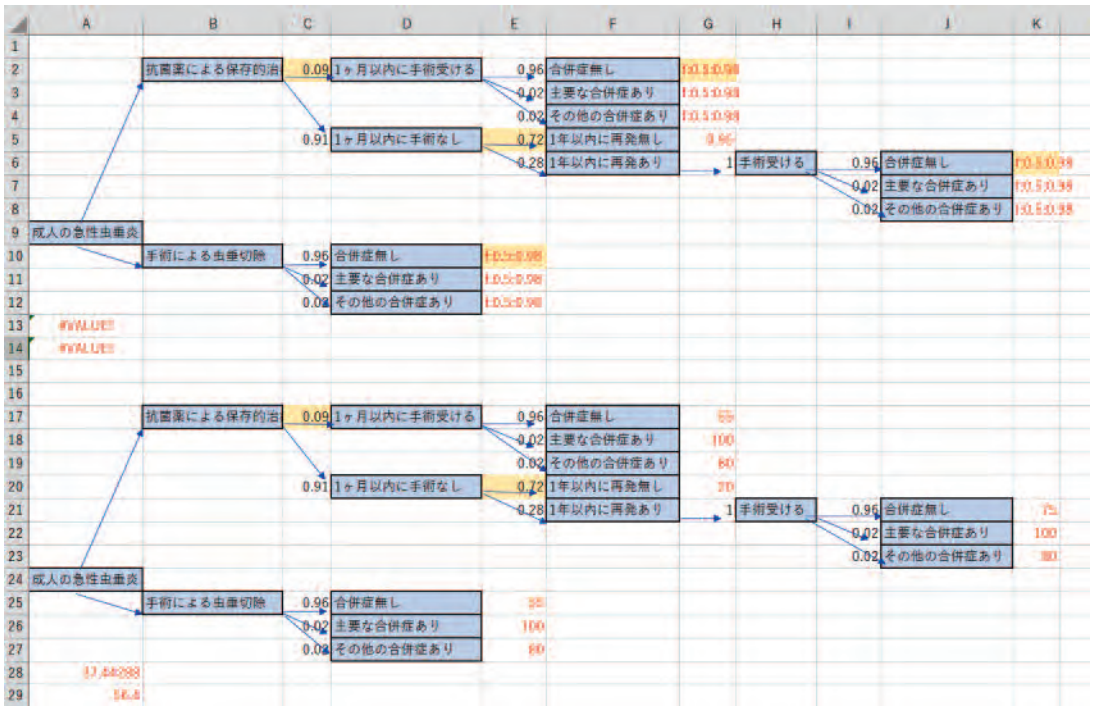


図 11　手術の関わるノードの効用値にフラットな分布からのランダムサンプリングした値を設定するための決定木

```
> valo1m
     [,1] [,2] [,3]     [,4] [,5]
[1,] NA   NA   "val113" NA   "val115"
[2,] NA   NA   "val123" NA   "val125"
[3,] NA   NA   "val133" NA   "val135"
[4,] NA   NA   NA       NA   NA
[5,] NA   NA   NA       NA   NA
> valo2m
     [,1] [,2]
[1,] NA   "val212"
[2,] NA   "val222"
[3,] NA   "val232"
> val113[1:10]
 [1] 0.5118961 0.8637449 0.5379771 0.7272043 0.7175585 0.7143963 0.9766347
 [8] 0.9614320 0.5134742 0.6203610
> get(toString(valo1m[1,3]))[1]
[1] 0.5118961
```

図 12　ランダムサンプリングした値を格納する変数を参照するためのマトリックスおよび変数への参照の例

値に対するマトリックスにはvalo2mという変数名を用いる。実際に作成されたこれらのマトリックスを表示させると図12のようになる。

このマトリックスのセルにval113は1000個の値を含む配列の変数名である。この変数はベクトル変数なので、val113[1:10]はこの変数の1番目から10番目の値になる。

このマトリックスの行をr、列をcで表し、r行のc列目のセルの変数を参照して、i番目の値を得るには、get()関数を用い、get(toString(valo1m[r,c]))[i]と記述する。図12の例ではvalom1mの1行、3列目のセルのval113の1番目の値を参照しており、val113[1:10]で参照した1番目の値と同じ値が得られていることがわかる。

ここで9つのノードに設定した変数に格納されたランダムサンプリングした値は相互に相関がないが、実際には、最初から手術を受けて合併症無しの場合と主要な合併症がある場合、あるいは前者と抗菌薬投与後に再発して手術を受けて合併症無しの場合では、同じ価値観であれば互いに相関しなければならない。その他の手術に関連したアウトカムについても同様である。そこで、次のスクリプトを実行して、合併症がない場合と、主要な合併症がある場合の効用値の差を0.1、合併症がない場合とその他の合併症ありの場合の効用値の差を0.05にし、抗菌薬投与を受け1ヶ月以内に手術を受ける場合は最初から手術を受ける場合からマイナス0.1とし、1年以内に再発して手術を受ける場合は最初から手術を受ける場合からマイナス0.2とすることにして値を再設定した。

val222=val212-0.1
val232=val212-0.05
val113=val212-0.1
val123=val222-0.1
val133=val232-0.1
val115=val212-0.2
val125=val222-0.2
val135=val232-0.2

このようにして再設定した値を用いてそれぞれの治療選択肢の効用値を計算し、その差すなわち増分効用値を縦軸にval212すなわち手術を受けることに対する効用値を横軸プロットしたのが図13である。

さらに、直線回帰を当てはめるため、以下の解析を行い、切片と傾きの値を算出し、増分効用値が0となる横軸の値、すなわち、手術を受けて合併症がない場合の効用値を求めると、0.861486となった。すなわち、抗菌薬投与を受け再発無く治癒することの効用値を0.95とみなし、合併症なく手術を受けて治癒することの効用値を0.86より低くみなす者は抗菌薬投与による保存的治療を受ける方がよいという結果になった（図14）。

```
linear=lm(vinc~val212)
linear$coefficients
thre=-linear$coefficients[1]/linear$coefficients[2]
```

それでは、率の値に対してベータ分布を適用して、増分効用値がどのような不確実性を持つか検討してみたい。図15に示すように、1年以内の再発率および手術後のアウトカムにベータ分布あるいはディレクリ分布を設定した。

Rのrbeta(サンプル数, a, b)関数ではベータ分布の2つのパラメータaとbを設定し、サンプル数だけランダムサンプルを得ることができる。たとえば、以下のスクリプトを実行すると100症例で72例でイベントが起きた場合の率の分布に近似した分布[3]を見ることができる。

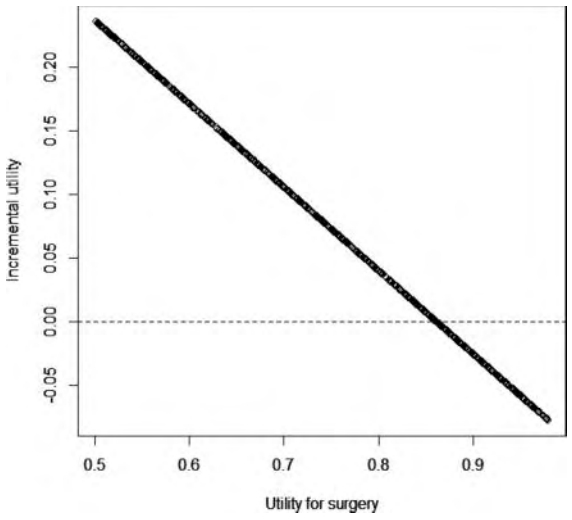


図 13
手術に対する効用値を 0.5 から 0.98 の範囲で変動させた場合の増分効用値

```
> linear$coefficients
(Intercept)      val212
  0.5644456  -0.6552000
> thre=-linear$coefficients[1]/linear$coefficients[2]
> thre
(Intercept)
   0.861486
```

図 14　増分効用値と手術に対する効用値との関係。直線回帰を適用

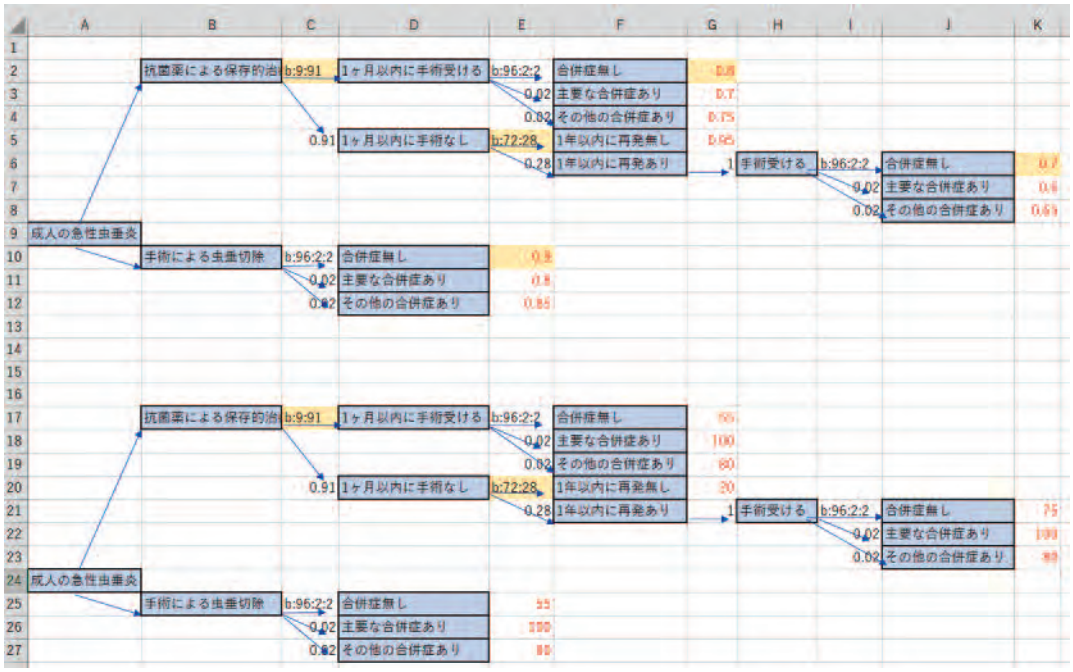


図 15　1 ヶ月以内の手術を受けないで済む率
1 年以内の再発率および手術のアウトカムにベータ分布あるいはディレクリ分布を設定した決定木。b で始まるセルのデータ場合は、アウトカムの数が 2 つならベータ分布、3 つ以上ならディレクリ分布を適用する。b に続くコロンで区切られた数値は分布のパラメータである。

[3] 事象AとBは排他的でどちらか一方しか起きない場合（いわゆる二分変数dichotomous or binary variable）、事象Aが起きた人数a、事象Bが起きた人数bというデータが得られたとする、すなわちすなわちData: a/(a + b)、θを事象Aの起きる確率とすると、θはベータ分布に従い、p(θ)=beta(a + 1, b + 1)の関係が成立する。θの最頻値 mode[θ]=a/(a + b)であり、期待値 E[θ]=(a + 1)/(a + 1 + b +1)となり、分散はVar[θ]=(a + 1)(b + 1)/[(a + b + 3)(a + 1 + b + 1)2]となる。何も情報がない状態、すなわちa=0, b=0の場合のベータ分布beta(1,1)はフラットな分布になり、θは0から1までの値をとる確率が同じになる。

```
#Beta distribution
a=72
b=28
x=rbeta(1000,a,b)
dev.new();hist(x,prob=TRUE,xlim=c(0,1))
```

実際のヒストグラムを図16に示す。

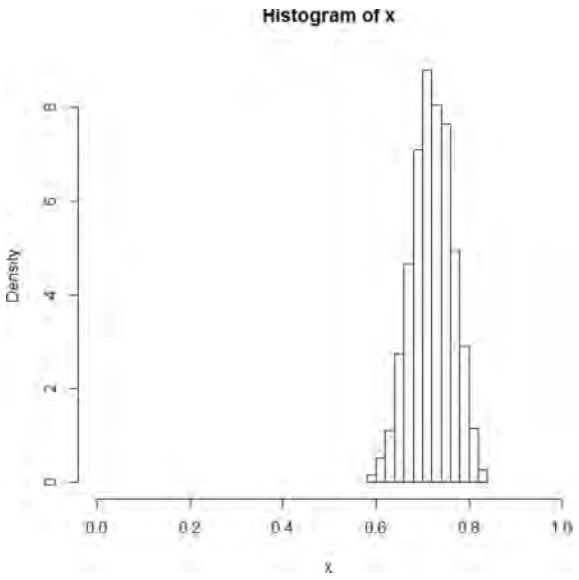


図16　ベータ分布の一例
a=72, b=28 の場合で 1000 個のランダムサンプルのヒストグラム

quantile(x,c(0.025,0.975))で1000個のサンプルの95%信頼区間を見ると、0.633～0.804であった。aとbの値を大きくすると、信頼区間は狭くなる。

また、率の値と95%信頼区間からベータ分布のパラメータa, bを求めるにはrriskDistributionsというパッケージを用いることができる。

```
###rriskDistributions####
library(rriskDistributions)
br=0.09;brup=0.15;brlw=0.05　#率と95%信頼区間上限値、下限値の設定
#ベータ分布のパラメータの計算
prior.dist=get.beta.par(p=c(0.025,0.5,0.975),
q=c(brlw,br,brup),plot=TRUE,show.output=TRUE)
a=prior.dist[["shape1"]]
b=prior.dist[["shape2"]]
a;b
```

また、起きる事象が3つ以上の場合は、ディレクリ分布を用いるが、以下に3つの事象の場合のスクリプトを実行した結果を示す。変数alphaにベータ分布のaとbのパラメータに相当する値を設定する。たとえば、100症例で96例でイベント1、2例でイベント2、2例でイベント3が起きた場合のそれぞれのイベントが起きる率の値をランダムサンプリングすることができる（図17）。

```
#Dirichlet distribution
library("gtools")
alpha=c(96,2,2)
```

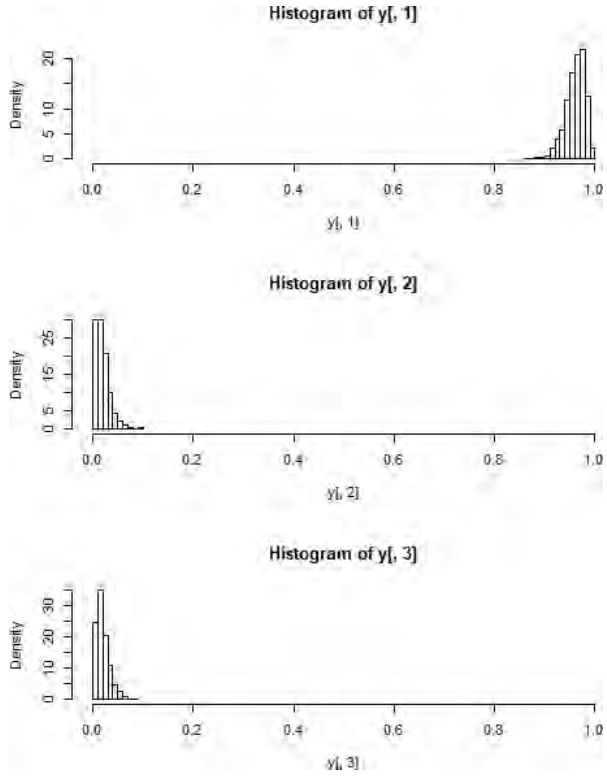


図17
3つのイベントの起きる率をDirichlet分布からランダムサンプリングした値の分布。alpha=c(96,2,2)に設定した場合

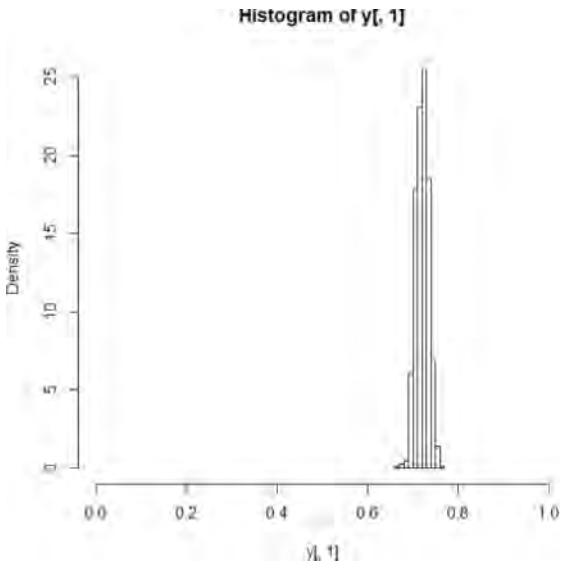


図18
関数 rdirichlet()を用いてベータ分布からのランダムサンプルを得た例

```
y=rdirichlet(1000,alpha)
dev.new;par(mfrow=c(3,1))
hist(y[,1],prob=TRUE,xlim=c(0,1))
hist(y[,2],prob=TRUE,xlim=c(0,1))
hist(y[,3],prob=TRUE,xlim=c(0,1))
```

また、alphaに2つの値を設定した場合には、ベータ分布と同じになる。たとえば、以下のスクリプトを実行してヒストグラムを描いた結果を図18に示す。

```
alpha=c(720,280)
y=rdirichlet(1000,alpha)
dev.new();par(mfrow=c(1,1))
hist(y[,1],prob=TRUE,xlim=c(0,1))
```

パラメータを大きな値にしたので、信頼区間は狭くなり、quantile(y[,1],c(0.025,0.975))は0.694～0.748となり、median(y[,1])は0.721となった。

それでは図15のデータを読み込み、ベータ分布あるいはディレクリ分布からは1000個のランダムサンプルを得て、2つの介入の効用値の差を変数vincへ、費用の差を変数cincへ1000個の値を格納する。確率の値については、効用値と費用に共通の値を設定するようにしている。図19に示すように、変数prob1mとprob2mにランダムサンプルの値を含む変数名を設定して参照するようにしてある。それぞれの変数の最初の5個を表示させてあるが、これを見るとわかるように配列の同じ位置の値の合計は1になるようになっている。たとえば、prb115[1]+prb125[1]+prb135[1]=1である。

それぞれ不確実性を設定したパラメータは互いに関係はないので、ランダムサンプルの値をそのまま用いて計算する。

抗菌薬投与による保存的治療群の1年以内の再発率は変数prb153に格納されているので、その値と増分効用値の関係を散布図で表してみよう（図20）。以下のスクリプトを実行する。

```
dev.new();plot(vinc~prb153,xlab="Recurrence rate",ylab="Incremental utility")
abline(h=0,lty=2)
```

それぞれの一定の分布からのランダムサンプルの組み合わせで計算された増分効用値はほとんどの場合マイナスであることがわかる。フラットな分布ではないので、中央部分に多くの点が集積している。

length(vinc[vinc>0])/length(vinc)を実行すると1000個のランダムサンプルの中で増分効用値がプラスになる率がわかるが、計算すると0.006であった。すなわち1000個のランダムサンプルの内6個だけが抗菌薬投与による保存的治療の方が手術による虫垂切除より効用値が高かったということになる。

したがって、手術による虫垂切除に対する効用値、抗菌薬投与による保存的治療に対する効用値が図15の示すような場合には現状の医療では手術を選択すべきという結論になる。

パラメータが率の場合は、ベータ分布（あるいはディレクリ分布）、費用のような正の値しかないような場合はガンマ分布、リスク比の自然対数のような場合は正規分布、分布の形態は問題にする必要がなく一定の範囲だけを問題にすればいいような場合はフラットな分布を用いることができる。ここではprob1というマトリックスに決定木のパラメータのデータを格納し、それぞれのセルの値に対応してランダムサンプリングするスクリプトを以下に示す。

```
####prob1: flat, beta, normal##
for(c in 1:nc1)　#nc1はprob1マトリックスの列数、nr1は行数。
{
for(r in 1:nr1)
{
cd=prob1[r,c]
```

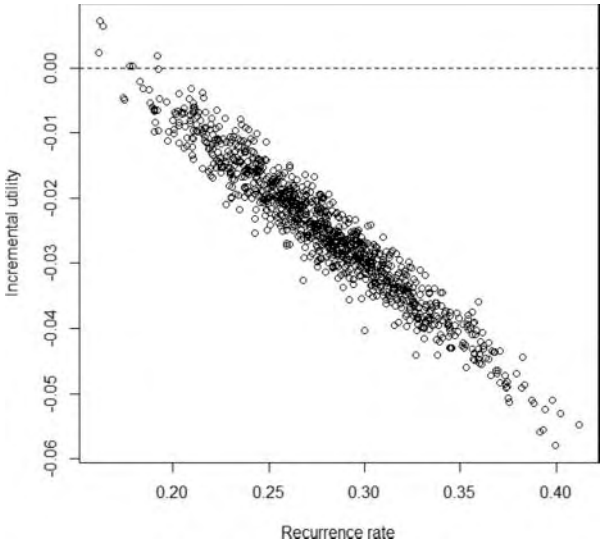


図20　1ヶ月以内の手術を受けないで済む率
1年以内の再発率および手術のアウトカムにベータ分布あるいはディレクリ分布を設定した場合の1年以内の再発率と増分効用値の関係

```
> prob1m
     [,1] [,2]      [,3]      [,4] [,5]
[1,] NA   "prb112" "prb113" NA   "prb115"
[2,] NA   "prb122" "prb123" NA   "prb125"
[3,] NA   NA       "prb133" NA   "prb135"
[4,] NA   NA       "prb143" NA   NA
[5,] NA   NA       "prb153" NA   NA
> prob2m
     [,1] [,2]
[1,] NA   "prb212"
[2,] NA   "prb222"
[3,] NA   "prb232"
> prb115[1:5]
[1] 0.9604037 0.9673389 0.9808494 0.9691329 0.9501094
> prb125[1:5]
[1] 0.017775238 0.006142009 0.012741847 0.020101493 0.039855890
> prb135[1:5]
[1] 0.021821032 0.026519113 0.006408754 0.010765644 0.010034696
```

図19　ランダムサンプルを含む変数への参照のためのマトリックスprob1mとprob2mのデータおよび参照される変数のデータの一部

```
cdt=toString(cd)
te=strsplit(cdt,":")
#"f" uniform (flat) distributions.　　#フラットな分布
if(te[[1]][1]=="f")
{
minv=as.numeric(te[[1]][2])
maxv=as.numeric(te[[1]][3])
nam=paste("prb1",r,c,sep="")　　#ランダムサンプルを格納する変数名。
prob1m[r,c]=toString(nam)　　#prob1m は prob1 と同じ大きさのマトリックス。
z=runif(cyc,min=minv,max=maxv)　　#cyc 分のランダムサンプルをzに格納。
assign(nam,z)　　#nam変数に格納されている名称の変数にzを格納。
}
#"n" normal distributions.　　#正規分布
if(te[[1]][1]=="n")
{
mean=as.numeric(te[[1]][2])
sd=as.numeric(te[[1]][3])
nam=paste("prb1",r,c,sep="")
prob1m[r,c]=toString(nam)
z=rnorm(cyc,mean,sd)
assign(nam,z)
}
#"b" (beta distribution) Dirichlet distributions.
#ベータ分布またはディレクリ分布
if(te[[1]][1]=="b")
{
nalp=length(te[[1]])
alp=rep(0,nalp-1)
for(i in 2:nalp)
{
alp[i-1]=as.numeric(te[[1]][i])
}
z=rdirichlet(cyc,alp)
for(i in 2:nalp-1)
{
rt=r+i-1
nam=paste("prb1",rt,c,sep="")
prob1m[rt,c]=toString(nam)
assign(nam,z[,i])
}
}
}
}
```

またガンマ分布の場合は、平均値と標準偏差を設定してランダムサンプリングする部分のスクリプトを以下に示す。決定木のパラメータのデータを読み込んだcost1のマトリックスからデータを読み込み、cost1mを作成する。

```
if(te[[1]][1]=="g")
{
aver=as.numeric(te[[1]][2])
std=as.numeric(te[[1]][3])
r=aver/(std*std)
s=aver*r
nam=paste("cos1",r,c,sep="")
cost1m[r,c]=toString(nam)
z=rgamma(cyc,s,r)
assign(nam,z)
}
```

プログラミング言語としてのR

今回はRをプログラミング言語として用いた部分が大きい。プログラミング言語としてのRも非常に優れているが、やはり統計解析に特化させている部分に特徴があり、他のプログラミング言語と変数の取り扱いが異なっている場合も多い。本稿では、記述できなかったスクリプトについてはダウンロードしてみていただきたい。

文献

1) Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD: Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--6. Value Health 2012;15:835-42. PMID: 22999133
2) Edlin R, McCabe C, Hume C, Hall P, Wright J: Cost Effectiveness Modelling for Health Technology Assessment: A Practical Course. Springer,NY, USA, 2015.
3) 鎌江伊三夫 編：医療技術評価ワークブック―臨床・政策・ビジネスへの応用。じほう、2016年。
4) Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ: Classification and Regression Trees. Wadsworth, Belmont, Ca, 1983.
5) Therneau T, Atkinson B, Ripley R: Package 'rpart'. https://cran.r-project.org/web/packages/rpart/rpart.pdf
6) Therneau TM, EJ Atkinson: An Introduction to Recursive Partitioning Using the RPART Routines. Mayo Foundation. http://r.789695.n4.nabble.com/attachment/3209029/0/zed.pdf
7) ブレット・ランツ著（長尾高弘訳）：Rによる機械学習。2017年、翔泳社。
8) Sallinen V, Akl EA, You JJ, Agarwal A, Shoucair S, Vandvik PO, Agoritsas T, Heels-Ansdell D, Guyatt GH, Tikkinen KA: Meta-analysis of antibiotics versus appendicectomy for non-perforated acute appendicitis. Br J Surg 2016;103:656-667. PMID: 26990957
9) https://cran.r-project.org/web/packages/gtools/index.html

同等の寄与は受容されるか

あいみっく＊連　載
論文発表の倫理 ㊲

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

最近、論文の脚注などに、「同等の寄与（equal contribution）」という表現を目にすることが多くなった。これまでは、最も多くの寄与をした人をトップ著者とし、以下寄与順に著者名をあげ、最後に研究プロジェクト全体をまとめた人をラスト著者（保証人）として記載するのが、一般的な著者の並び方である。単独著者の時代は、著作者を問うことは少なく、ゴーストライターの介在が問題となるだけである。自然科学領域では、多くの専門家の協力のもと、共同研究が増加し、結果として多数著者論文が多くを占めるようになった。しかし、全員が納得できる順番をまとめるのは、困難性をともなうものとなる。そして、この著者数の増大は、実際の寄与の無い人を著者に入れるギフトオーサーシップが入り込みやすい環境ともなる。

同等の寄与について、具体例をあげよう。論文の本文末に位置する“著者情報”（author information）欄や、“著者の寄与内容”（author's contribution）欄に、「Both authors have equally contribution in conducted studies and manuscript preparation. The final manuscript has been read and approved by both authors」などと記載されている。また、Nature誌の2016年1月7日号で、110頁から始まる論文の“脚注”に「These authors contributed equally to this work」と注記されている。なお、Nature誌をはじめ、Nature名を冠したジャーナルでは、同等の寄与として特定できる共著者数に上限を設定し、1論文あたり6名までなら許容している[1]。

2．Equal contributionとは

研究者の評価には、インパクトファクターの高い雑誌や名声のある専門誌に、トップオーサーとしてどれだけ論文を発表しているかが求められる。助成金の獲得、昇進や新しいポストへの転進にあたり、一流誌への筆頭論文数は重要なアピールになる。いわゆる“publish or perish”（発表するか、それとも死か）という言葉が示すように、自らの寄与が著者名リストにどう表記されるか、大いなる関心事となる。生命科学領域では、ICMJE（International Committee of Medical Journal Editors）Recommendations（旧：Uniform Requirements）のオーサーシップ定義が標準として認識されているが、寄与が等しい事例は明記されていない。2名共著の事例で、二人の著者の寄与に差が無いこともありえるので、第二著者になった研究者の不満を軽減するための現実的な対応といえる。同等の寄与である旨を示すことは、JAMA編集委員のRennie博士が提案した「研究への寄与内容を具体的に記載する」コントリビューターシップの考え方[2]に沿ったものでもある。

しかし一方で、医学生命科学領域で最も重要なデータベースであるPubMedは、出版論文における同等の寄与の重要性を認めると表明してはいるが、現時点ではデータベースの文献レコードに同等の寄与を示すことは行っていない[3]。また、NLM（National Library of Medicine）は同等な寄与の注記が存在するかどうかにかかわらず、出版された論文に記載された順序で著者名データをPubMedに入力している。NLMの役割は正確に記録することにあり、オーサーシップをめぐる仲裁ではないとCappellは述べ、同等な寄与の適用にあたっては、公正でなければならないと提言していた[4]。著者側の思惑で著者の順番を変えてしまうような事態が起きていることにたいして、批判的な意向を示しているのではないだろうか。

3．主要誌を対象にした調査

同等の寄与について、PubMedを用いて、実態を調査した論文を検索すると、6件の記事が得られた（2017年4月現在）。2010年に刊行されたAkhabueらによる5大総合医学雑誌を対象にした論文[5]が、初期の代表的な調査であろう（表1）。Akhabueらに続き、2012年のWangらによる救急医学領域の調査[6]、2013年のDotsonらによる主要薬学誌調査[7]と、Liらの麻酔領域の主要誌を対象にした調査[8]がなされ、そして2016年の脊椎領域[9]と公衆衛生学[10]の主要5誌を対象に実態が明らかにされた。対象年度に違いはあるが、

平均出現率は2%を超えており、同時に増大傾向にあることが示された。表2を見ると、New England Journal of Medicineの2009年出現率は8.6%という高い数字を示し、Journal of the American Medical Association誌も7.5%まで増加していた。なお、いずれの調査も原著を中心に研究論文を調査対象としており、解説や手紙欄などは除外されている。

同等の寄与は、主に筆頭著者と2番目著者の2名（First two authors）間で見られる現象であり、Akhabueらの調査で同等の寄与が示された全論文のなかで、63.7%（5誌平均）がこのパターンで占められていた（表3）。ところが、共著者の全員が、すべて同等な寄与であると宣言する事例も出現するようになった。5大総合医学誌を対象にしたAkhabueらの調査で、同等の寄与と認定された著者を含む論文を対象に、同等とされた著者数の中央値と範囲（range）が識別されていた。5大誌で同等な寄与の著者を含む論文グループの中央値は2名であるが、範囲は広くLancetで23名にのぼり、JAMAで14名、BMJで12名、NEJMで10名、そしてAnnals of Internal Medicineで4名になっていた。当初は2名共著の関係のなかで同等の寄与が明示されていたが、新しい年ほど範囲が広がってきた。筆頭著者と同等の寄与をする多数の共著者の出現は、筆頭著者のインフレーションとみなすことができ、業績の水増しになる。

同等の寄与があると明示された著者について、その所属先住所から地域別分布をまとめた（表4）。同等の寄与という視点の広がりが、地域や分野から違いがあるだろうか。脊椎研究の主要3誌の事例ではアジアが67.7%を占めていたが、その他の3調査ではヨーロッパが1位と北米を押さえていた。なお、脊椎誌でもヨーロッパと北米だけで比較すると、ヨーロッパが北米よりも高い比率であった。オーサーシップをめぐる背景として、多数著者論文の増加とともに、ヨーロッパを中心とした国際共同研究の活発さが特徴として見られる。国際的な研究活動にあっては、研究の分担や実行に当たり、さまざまな価値観が衝突する可能性があり、寄与内容を明らかにすることがより一層求められる。

表1　Equal contributionの出現

著者（刊年）	対象領域	調査年・期間	出現率
Wang (2012)	救急医学主要4誌	2001–2010	4.4%
Jia (2016)	脊椎主要3誌	2004–2013	2.9%
Lei (2016)	公衆衛生学主要5誌	2004–2013	2.8%
Dotson (2013)	薬学主要3誌	2012	2.5%
Akhabue (2010)	5大総合医学誌	2000–2009	2.2%
Li (2013)	麻酔主要3誌	2002–2011	2.1%

表2　5大総合医学誌におけるEqual contributionの出現率

Journal	2000–2009年平均出現率	2009年平均出現率
NEJM	4.4%	8.6%
Lancet	2.7%	3.6%
JAMA	2.3%	7.5%
Annals	1.6%	3.8%
BMJ	0.5%	1.0%

Akhabue (2010)のTable1を簡略化

表3　First Two Authorsの占める比率

Journal	2000–2009年平均出現率
Annals	86.2%
Lancet	64.4%
JAMA	63.8%
NEJM	59.6%
BMJ	56.5%
5誌平均	63.7%

注：同等の寄与が筆頭から2名に与えられた比率
Akhabue (2010)のTable2を簡略化

表4　Equal contributionの与えられた論文著者の地域別分布：4調査から

Region	Wang(2012) N=456 救急医学主要4誌	Li(2013) N=232 麻酔主要3誌	Jia (2016) N=288 脊椎主要3誌	Lei (2016) N=152 公衆衛生学主要5誌
Europe	53.9%	46.6%	17.7%	41.4%
North America	30.0%	25.4%	11.8%	32.2%
Asia	12.3%	28.0%	67.7%	24.3%
Others	3.7%	—	2.8%	2.0%

同等の寄与が、一般的な執筆スタイルとして広がっているのは、業績評価にあたり著者の都合に沿ってうまく展開できる点や、自身のプロモーション活動に有利な印象を与えられるからである。

4．業績の水増しと改ざんによる流通の混乱

同等の寄与にあげられた論文を、研究者の業績リストに加える際や、引用文献に記載する時に問題が発生している。筆頭著者でないが同等な寄与宣言を行った論文を、自分をトップとした著者順に変更して業績リストに登録する事例が存在するという。この筆頭著者数の水増しにより、トップジャーナルや高インパクトファクター誌の論文を中心に、筆頭著者のインフレが発生する。また、「誰々のNature論文」といった識別に乱れがおき、著者順の異なる同一内容の論文が発生し情報流通を阻害する。引用データを基礎にした索引データベースは、論文の被引用回数を正確に数えることが難しくなる。さらに、研究者の文献入手に当たって、著者順の異なる同一論文の出現に悩まされるだろう。

同等の寄与を明らかに示したにしても、自分の著者順をトップに変えて引用することは、文献リストの改ざんである。2011年に明らかにされたスコット・ウエバー事件[11]で示されたように、他者の論文を盗用し自分の論文として発表するにあたり、ウエバーは引用文献の発行年を近年のものに変更した。理由は、盗用し自分の論文としたものが、最近の記事を引用していることを示すためであった。最新の研究動向に基づいたレビュー論文や、現在の研究成果を取り上げたカレントな論文であることを、読者に印象付けさせるためであろう。

研究のミスコンダクトが、「ねつ造、改ざん、盗用」（FFP）であることはよく知られている。しかし、文献リストの記載や、業績リストの作成にあたり、不適切な記載が見られ、これらの事例もミスコンダクトに該当する。PubMedをもちいて、応募・申請時の不正行為に関する論文を、「job application」と「scientific misconduct」を満たすものとして、「MeSH Terms」で探すと、19件が検索された。レジデントプログラムやフェローシップへの申請書類である履歴書や業績リストに、改ざんを中心としたミスコンダクトが発生しているのである。なかには、架空の論文をねつ造し、著者の記載順を自分の有利になるよう変える事例も見られる。同等の寄与を理由に、著者順を変えることは、学術論文の流通を混乱させるものであり、発表論文の改ざんに相当する。

Association of Anaesthetists of Great Britain & Irelandの機関誌であるAnaesthesia誌は、同等の寄与を認めていない数少ない雑誌の一つである。同誌の著者ガイド[12]によれば、下記の言葉が記載されている。

“Please note that statements such as 'Author XX and Author YY both contributed equally to this work' are not used.”。

5．批判的な視点

同等な寄与を理由に、本来一人であるはずの筆頭著者が、複数名以上存在することを「first co-authors」と呼んでいる。この事態を、批判的に問題提起をしているのがMoustafaである[13]。

「科学的な知見、アイディア、成果は、計量できるものではない。さらに共著者各々の寄与を定量化し比較することのできるようなアルゴリズムや寄与モデルも存在しない。むしろ、寄与と著者順は論争の種子であり、衝突と苦情の源泉になっている」と、寄与についての原則を確認し、オーサーシップをめぐる困難な現状を指摘している。この状況下で、同等な寄与という主張を支えている業績主義的な考え方を批判し、問題の所在を明らかにしている。「同等な寄与は、学術世界での最終目標を獲得するための策略である」とまで厳しい。「一流誌の筆頭著者になる近道は、同等な寄与にクレジットされることであり、一編の論文から多数の筆頭著者を産みだし、著者の不満にも応える便利な考え方である。研究プロジェクトへの寄与や役割の定量化が難しいなかで、それらを曖昧なままにしても、同等の寄与が普及する秘密があったのである」と述べた。「著者は、研究の実行においてだけでなく、執筆と伝達にあたっても公正で道理をわきまえたものでなければならない」と結論をまとめていた。

6．科学界の合意形成へ向けて

今後、科学界が同等の寄与を許容することは誤りとはいえないが、それを業績の水増しに利用してはならない。オーサーシップをめぐり、倫理的でない行いが常態化している現状のなかで、反省を欠いた展開になる。PubMedやICMJE Recommendations、Council of Science Editors、主要な論文執筆書などからも、同等の寄与への賛同の声が上がってこない。同等の寄与を導入することには慎重であるべきであり、研究業績評価のあり方とともに科学界での十分な討議が求められる。「倫理的公正さは科学研究の基礎である」[14]だけに、学術情報の生産にかかわる関係者による合意が形成されるべきである。

文献・資料

1) Author contributions statements. In: Authorship: authors & referees http://www.nature.com/authors/policies/authorship.html [accessed 2017-05-01].
2) Rennie D, Yank V; Emanuel L. When authorship fails: a proposal to make contributors accountable.

JAMA. 1997; 278: 579-85.
3) Why doesn't NLM carry identification of co-authorship or equal authorship in the MEDLINE citations? National Library of Medicine, USA [accessed 2017-05-01].
4) Cappell MS. Equal authorship for equal authors: personal experience as an equal author in twenty peer-reviewed medical publications during the last three years. J Med Libr Assoc. 2016 Oct;104(4): 363-4.
5) Akhabue E, Lautenbach E. "Equal" contributions and credit: an emerging trend in the characterization of authorship. Ann Epidemiol. 2010;20(11):868-71.
6) Wang F, Tang L, Bo L, Li J, Deng X. Equal contributions and credit given to authors in critical care medicine journals during a 10-yr period. Crit Care Med. 2012;40(3):967-9.
7) Dotson B. Equal contributions and credit assigned to authors in pharmacy journals. Am J Pharm Educ. 2013 Mar 12;77(2):39.
8) Li Z, Sun YM, Wu FX, Yang LQ, Lu ZJ, Yu WF. Equal contributions and credit: an emerging trend in the characterization of authorship in major anaesthesia journals during a 10-yr period. PLoS One. 2013;8(8):e71430.
9) Jia Z1, Wu Y, Tang Y, Ji W, Li W, Zhao X, Li H, He Q, Ruan D. Equal contributions and credit: an emerging trend in the characterization of authorship in major spine journals during a 10-year period. Euro Spine J. 2016; 25:913-7.
10) Lei SY etal. An emerging trend of equal authorship credit in major public health journals. SplingerPlus. 2016; 5: 1083.
11) 山崎茂明．看護分野の撤回論文から見たミスコンダクト．In：科学論文のミスコンダクト．東京：丸善出版、2015．p.105-12.
12) For Authors. http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/%28ISSN%291365-2044/homepage/ForAuthors.html [accessed 2017-05-01]
13) Moustafa K. Contributorships are not weighable to be equal. Trends in Biochemical Sciences. 2016;41:389-40.
14) Esposito M. Editorial: Some random reflections on the equal co-first authorships. Eur J Oral Implantol. 2016;9(3):211-2.

この人・この研究

史 蕭逸 先生

し しょうい先生

Shi Shoi

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

東京大学大学院医学系研究科　機能生物学専攻　システムズ薬理学教室　助教
理化学研究所生命システム研究センター　合成生物学研究グループ　客員研究員

経歴

2011年4月 - 2013年3月	東京大学 医科学研究所 エイズワクチン開発担当分野修士課程
2013年4月- 2014年3月	東京大学 医科学研究所 エイズワクチン開発担当分野博士課程
2014年4月 - 2017年3月	東京大学 医学系研究科　機能生物学専攻 システムズ薬理学教室　博士課程
2017年3月	学位取得（医学博士）
2017年4月 - 2017年8月	東京大学大学院医学系研究科　機能生物学専攻 システムズ薬理学教室　特任研究員 / 理化学研究所生命システム研究センター 合成生物学研究グループ　客員研究員
2017年9月 -	現所属

私は研究者である、専門性はまだない

前置き

私自身、「この人、この研究」を語れるような代表作があるわけではなく、また“-gist”と名乗れる唯一無二の専門性もない。しかし、生態学、免疫学、神経科学と歩んできた経歴はユニークなのではないかと思っています。そこで勝手に「この人、この研究“たち”」という形で本稿を進めていこうと思います。数年前だったか、これまでの経歴を生態学の某若手教授のS先生に話したところ、「君はまだ進路を迷っているんだね」と言われ、「外から見たら迷っているように見えるのか・・・」と落胆した記憶があります。本稿では一つのことをやり続ける美徳を敬いつつも、移り気な自分の経歴をディフェンスしていこうと思いますので、しばしお付き合いください。

1．研究との出会い

高校で習うはずのRNAという言葉を知ったのは大学に入ってからという具合に、私は生物にまったく興味がありませんでした。そんな私を生物学（主に生態学）に引きずり込んだのは、当時駒場の大学院生だった中山新一朗氏でした。彼との思い出を語ると、それだけで本稿が終わるので割愛しますが、数理生物学、もしくは数理生態学という分野があること、その面白さを教えてくれた恩師です。数理生態学とは、例えば、肉食動物と草食動物の数の時間変化など、生物集団の動態といった複雑な現象を数理的に説明する学問のことです。不思議な現象に疑問を抱き、その背後にある数理的なルールを探していく過程がただただ楽しく、どんどんのめり込んでいきました。さらに今思うと、他の生物系の研究と比較して特殊な技術を必要としないため、素人だった私にはぴったりの分野だったと思います。

我々の最初の疑問は、「なぜ自殖植物の花は咲くのか？」というものでした。自殖植物とは、自身の花粉で受粉する自家受粉を行う植物のことであり、植物界では広く観察されます。自殖植物の反対は他殖植物と呼ばれ、自身の花粉では受粉せず、他者の花粉で受粉する植物です。花が咲くのは虫なり風なりにその花粉を他の花まで運んでもらうためなので、一見すると自殖植物は花を咲かす必要がないのです。では、なぜ自殖植物の花はなぜ咲くのでしょうか？

我々は、「自殖植物と考えられている植物も少しだけ他殖（ちょこっと他殖）を行っており、ちょこっと他殖が進化的に重要である」という仮説を立てました。そこでコンピューターシミュレーションを行うことで、自殖や他殖、ちょこっと他殖などの戦略を比較したところ、自殖植物が淘汰され他殖植物が選択され

るような条件において、1%程度の他殖を行う自殖植物は生き残ることが明らかとなりました。その後も数理的な解析とコンピューターシミュレーションを組み合わせることで、具体的に自殖植物が生存しうる条件（ちょこっと他殖の割合）を求めることに成功しました。深夜のファミレスで解析解が求まった時の喜びは10年経った今でも忘れられません。

しかし、これらの結果を学会等で発表してみると、我々が期待するような良い評判は得られませんでした。「モデルの一つだよね」や「まぁモデルだしね」という評価が多く、実験による証明が必要であることを痛感しました。そこで数理的に得られた結果を実験的に証明しようと考え、スゲという植物に着目しました。スゲは雄花と雌花に分かれており、自殖他殖の混合戦略をとることが知られています。我々は、スゲ図鑑（写真1）を片手に全国からスゲをサンプリングし、ビニールハウス内で育てることから初めました。ビニールハウス内で、他殖の比率を制御することで、ちょこっと他殖の有用性を示そうとしたわけです。植物は1世代に月から年単位の時間が必要となり、数年かけて2，3世代を繰り返したのですが、論文化に耐えうるデータになりませんでした。進化に関する理論を実験的に示すことは思った以上に大変であり、また、ちょうど中山氏の博士取得の時期とも重なり、実験的な証明は一旦諦め、数理的な解析だけで論文として発表しました。もちろん、自分がそれ継いで実験的に証明していくことも考えたのですが、実験系のブレやそれにかかる時間を考えると、修士、博士を費やしたとしても納得のいく結論は出ないと考えました。

写真 1　勝山輝男氏の「日本のスゲ」（文一総合出版）2005 年刊行
スゲ属のすべてがこの一冊に詰まっています。万が一興味のある方がいた場合、ぜひ読んでみてください。

こんな具合に、私の最初の研究はそれなりの達成感と課題を残して終わったのです。時を同じくして、私も卒業研究や修士で進学する研究室を探す時期に差し掛かっており、数理的に得られた結果を実験的に証明できる分野はないかと探していました。そこで私が着目したのは、HIV感染症でした。ウイルスと免疫の攻防は生態学の動態と共通点が多くあり、これまで学んだ数理的な技術の応用先として良いのではないかと考えました。その中でも特に、HIV感染症は、一度感染すると10年以上潜伏感染し、その間、HIVと免疫細胞の追いかけっこが行われており、まさしく「食うか食われるか」の数理モデルが適応可能なのです。そこで、卒業研究から医科学研究所（2013より国立感染症研究所へ移動）の俣野哲朗先生の研究室（写真2）に参加させていただきました。

2．実験と数理の両立へ向けて

俣野研はSIV（サル免疫不全ウイルス）感染サルエイズモデルを用いてHIVに対するワクチン開発を行っている研究室で、特に細胞傷害性T細胞誘導型のワクチン開発を精力的に行っていました。少しSIV/HIV感染症について解説すると、例えばインフルエンザのような感染症では、感染後1週間程度で中和抗体が誘導され、ウイルスの排除に至ります。それに対して、SIV/HIV感染症ではウイルス排除に有効なウイルスが感染後3か月程度

写真 2　俣野研究室の皆さん
2 列目の一番左が山本氏、同右から 4 番目が俣野先生

まで誘導されないことが知られています。この中和抗体の誘導障害が起こる原因は未だに明らかになっていません。当時俣野研究室の研究員だった山本浩之氏は世界に先駆け、感染急性期（～3か月）に中和抗体があればSIV/HIVの持続感染が成立しない可能性を示唆し、中和抗体誘導型のワクチンの有用性を示した方です。

私はこの山本氏と一緒に論文を書くことになるのですが、その前にまず、当時大学院生だった野村拓志氏に基本的な実験手技を叩き込まれました。簡単な分子生物学的手法や、細胞生物学的手法、ましてやサルのサンプル処理など、まったく経験がなかった私に教えるのはさぞ大変だったと思いますが、野村氏の面倒見の良さも相まって、修士に進むころにはある程度実験ができるようになりました。その頃から、山本氏の指導の下、SIV感染サルエイズモデルを用いてSIV/HIV感染症において、中和抗体が誘導されない原因を探っていきました。山本氏は数理と実験の両立を目指していた私の気持ちをよく理解してくれ、その上で、表面的な理解だけで数理モデルを立てるのではなく、実験を通じて現象をより深く理解することが大事だと指導してくれました。そこで、理論と組み合わせる前に、まずは実験的に中和抗体誘導障害のメカニズムへ迫ることとしました。

中和抗体誘導障害のメカニズムの仮説の一つは、インターロイキン21（IL-21）と呼ばれる抗体誘導に重要なサイトカインを産生するT細胞が、HIV/SIV感染によって数を減らし、個体の中和抗体産生能が低下しているというものでした。我々は、もしこの仮説が正しいなら、SIV/HIV感染症において中和抗体に限らず抗体産生そのものが低下しているはずであると考え、それを確認しました。興味深いことに、SIV/HIV感染急性期（～3か月）において、抗体産生が低下しているという事実はなかったのです。そこで我々は、SIV/HIV感染急性期のIL-21シグナル経路を細かく調べることで、IL-21と中和抗体誘導障害の関連に否定的な結果を得ることに成功し、筆頭著者として論文を発表しました。

文章にすると1段落程度ですが、研究室に泊まり込んで実験する毎日でなかなかハード日々でした。この時期があったおかげで、後輩に対して「週100時間は研究するのは当たり前だよね」とブラックな発言ができるようになりました（もちろん冗談です！パワハラはしていません！）。また、この間に、私は無事に修士を取得し、博士課程へ進学していました。ちょうど論文がアクセプトされたのは博士課程1年の春だったと記憶しています。ここでいよいよ数理と実験の経験がそろった（と当時の私は思った）ので、当初から温めていた実験と数理を組み合わせた研究プランを教授にプレゼンしました。その内容は割愛しますが、良い反応はいただけませんでした。今思うと、実現可能性が低く、具体性に乏しい内容でしたし、そのままGOサインをもらえなかったのは当然だったと思います（欲を言えば、一緒にブラッシュアップする人がいれば違っていたのだろうなと思いますが・・・）。半年ほど押し問答をした結果、当時の私は、実験の研究室に所属して一人で数理をする（またはその逆）には、力不足であることを実感し、数理と実験が両立されている研究室を探すことにしました。どちらに関してもアドバイスがもらえるか、少なくとも議論ができる研究室を探したのです。そして見つけたのが、当時発足一年目だった上田泰己先生の研究室でした。

3．睡眠研究との出会い

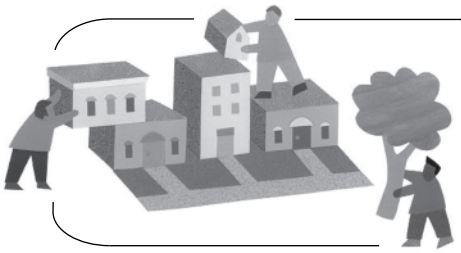
上田先生は若くして理研のPIになったことで有名な方でしたが、正直なところ私はこの時まで知りませんでした。上田先生に現状を話すと、快く受け入れてくれました。また俣野先生も、「君がやりたいのなら」と所属変更に同意してくれました。博士課程の途中からの所属変更は異例であるにも関わらず、それを承諾してくれた俣野先生と上田先生、またこの決断を後押ししてくれた山本氏をはじめとする研究室の方々には感謝してもしきれません。

博士課程の2年時から上田研に加わると、生物学内の数理と実験という区分以上に、化学や生物、物理といった幅広い専門性を持つメンバーが日々活発に議論を交わしており、大変刺激になりました。特に、「なぜ眠るのか」や「一日の睡眠時間はどのように定まっているのか」といった単純で難解な問題に、分野の垣根を超えたアプローチで挑んでいく日々は本当に楽しかったです。上田研究室が立ち上げの時期だったこともあり、自分独自の研究というよりは研究室の立ち上げに奔走した博士課程だったが、幸運なことに睡眠時間を制御する遺伝子群の同定に携わることができました。研究の詳細に関しては割愛しますが、当時東大医学部の学部生だった多月氏（写真3）と理研の研究員だった砂川氏と一緒に、数理モデルとマウスの遺伝学を組み合わせることで、新規の遺伝子を7個同定すること

写真3　卒業式後の多月氏と
論文が発表され、卒業も決まり満面の笑みの二人

に成功し、睡眠時間の調節メカニズムとしてカルシウム依存的な過分極経路の存在を提唱しました。数理モデルのパートは多月氏が、実験のパートは砂川氏や他の共著者と分担して行いましたが、論文の形としては私が理想としていた形の論文となりました。先に述べて単純で難解な問題に、この遺伝子群やカルシウム依存的な過分極経路がどのように答えていくのかは、今後の研究で明らかになると思いますが、願わくは、その研究に私自身が深く関わっていければと考えています。更に、願わくは、私自身が数理から実験まで担当した論文を世に送り出すことができたらと思っています。

ここまで長く語ってきましたが、積極的に分野を渡り歩くことを推奨しているわけではありません。興味のある一つの現象を一生研究し、深めていくことの大変さと尊さに議論の余地はないと思います。また、自分の得意分野をいち早く見つけ、そこで勝負していくことは、勝負ごとにおける必勝手段の一つだと思います。ですので、分野をころころ替える私のような人間はなかなか出世しないのだろうと思います。しかし、睡眠の例を出しましたが、単純だが難解な問題は生物学にまだまだあります。このような問題を解くためには、従来の分野に縛られない分野横断的な研究者が必要不可欠なこともまた確かです。実際に近年、分野横断型のプロジェクトや異分野交流の重要性が声高に叫ばれるようになりました。私自身がそのような研究者であるかはわかりませんが、これから研究を始めようとする方々、今進路に悩んでいる方々にはぜひ、一つの分野に拘らない進路の選び方もあること、異分野に思いっきり飛び込んでもどうにかなることを知っておいてもらえればと思います。本稿を書きながら、「これではS先生へのディフェンスに不十分だな」と感じたので、今後の研究人生の中で少しずつディフェンスしていければと思います。



IMIC 回想・・・財団創設時からの思い出 ③

高田　宜美

昭和52年10月から出納制となった時期から文献複写の依頼件数が増加してきました。昭和50年度には外部機関への依頼件数を除いた複写件数は12万件ほどでしたが、57年度には約50万件と年々増加しました。設立当初から製薬会社を会員（甲会員）とし、2年度目からは公的な機関、営利を求めない病院、研究機関などを新たに乙会員とし募集していました。IMICは医学情報センターから分離独立した時から和雑誌を学会・出版社に寄贈していただいており、文献調査には和雑誌を索引、抄録作成をしていましたが、54年度からは複写業務には使用していなかったIMIC所蔵雑誌を製本し、移動式書架を新設して複写への活用を図ることにしました。併せて利用頻度の高い洋雑誌の購入を開始しました。利用頻度の調査も原始的な方法で複写依頼伝票に記載されている雑誌名を書き、数を集計するといった形式でした。多くのアルバイトが声をあげて集計するという方法でした。昭和56年には「IMICライブラリー」が大京町21番地に設立されました。この段階では医学・医療、情報学関係資料など約1100誌でした。（国内850誌、国外250誌）NLMのMEDLARS業務を医学情報センターからIMICへ引き継いだことから、NLM代理部として和雑誌の寄贈を業務終了後も寄贈していただいたことで、和雑誌の所蔵数は他の医学図書館と比較しても多いものでした。その後、複写業務の利用頻度調査の結果で徐々に洋雑誌の購入を増やし、ライブラリーの設置場所も千駄ヶ谷の松栄ビル、内藤町ビルと移転しました。設立後10年で複写総件数約80万件の内、IMIC所蔵の資料による複写は約、3分の1程度となりました。引き続き、医学情報センターの資料利用依存を軽減するよう、洋雑誌の購入が増えていきました（図1）。

科学技術庁傘下だった特殊法人日本科学技術情報センター（JICST）はすでに昭和32年に設立されておりましたが、昭和55年には同センターの情報資料館が練馬区光が丘に設立され所蔵資料の複写サービスも大々的に行われるようになりました。（平成28年2月末で複写サービスを終了）JICSTは平成8年には科学技術振興事業団、平成15年には独立行政法人科学技術振興機構（JST）と組織、名称を変えています。一方、海外では1973年にBritish Library Lending Division（BLLD）が発足し文献情報を提供しておりました。昭和52年にはこのBLLDとテレックスで直接交信して資料の取り寄せを開始しました。後に名称を変更しBritish Library Document Supply Center（BLDSC）となりました。内外の公的機関でも文献情報の提供が盛んになると、国内でもサンメディア、伸樹社（現 インフォレスタ）などの情報提供を専門とする民間の会社が台頭してきました。IMICも昭和60年の大阪分室設立までは、当時、文部省の指定する拠点図書館として蔵書の多かった大阪大学医学図書館での複写業務を伸樹社に委託していた時期もありました。拠点医学図書館としては阪大の他に、九大、東北大がありましたが、阪大が一番

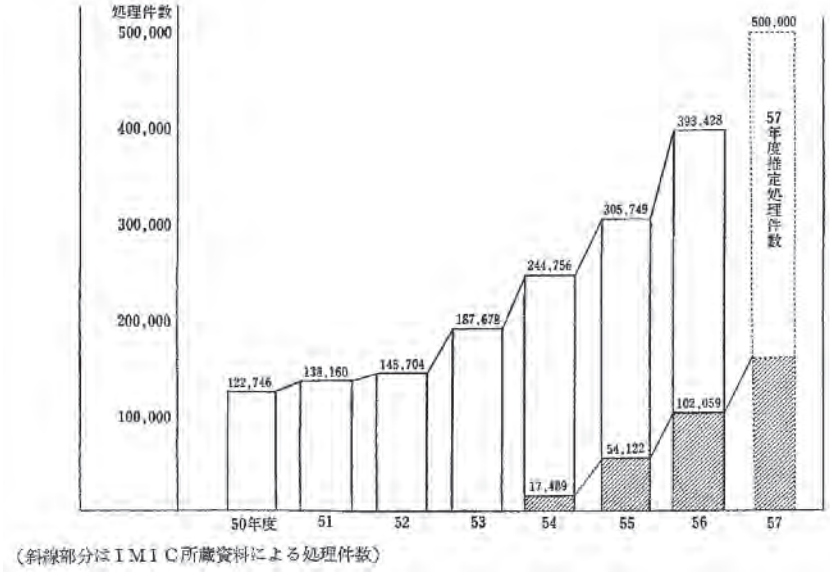


図1　昭和50年～57年複写処理件数推移（KULIC第16号より）

洋雑誌の所蔵数が多かったようです。大分後のことになりますが海外の機関としてはサンフランシスコにあったDynamic Information corporation（DY）と契約し、外部手配の一部を発注したりもしました。（平成3年頃）

著者とDY幹部（サンフランシスコにて）

文献検索もマニュアルからオンライン検索へと変わり、昭和51年にはJICSTが提供するデータベースサービスJOIS（Japan Online Information System）が利用できるようになりました。翌52年にはJOIS専用端末機を設置し55年にはJICSTと検索指導者契約を締結しJOISの利用普及に協力しました。賛助会員に対しJOISの検索指導が野口記念館の会議室で行われ、その結果、検索された文献の書誌情報から複写依頼が益々、増加していくことになりました。

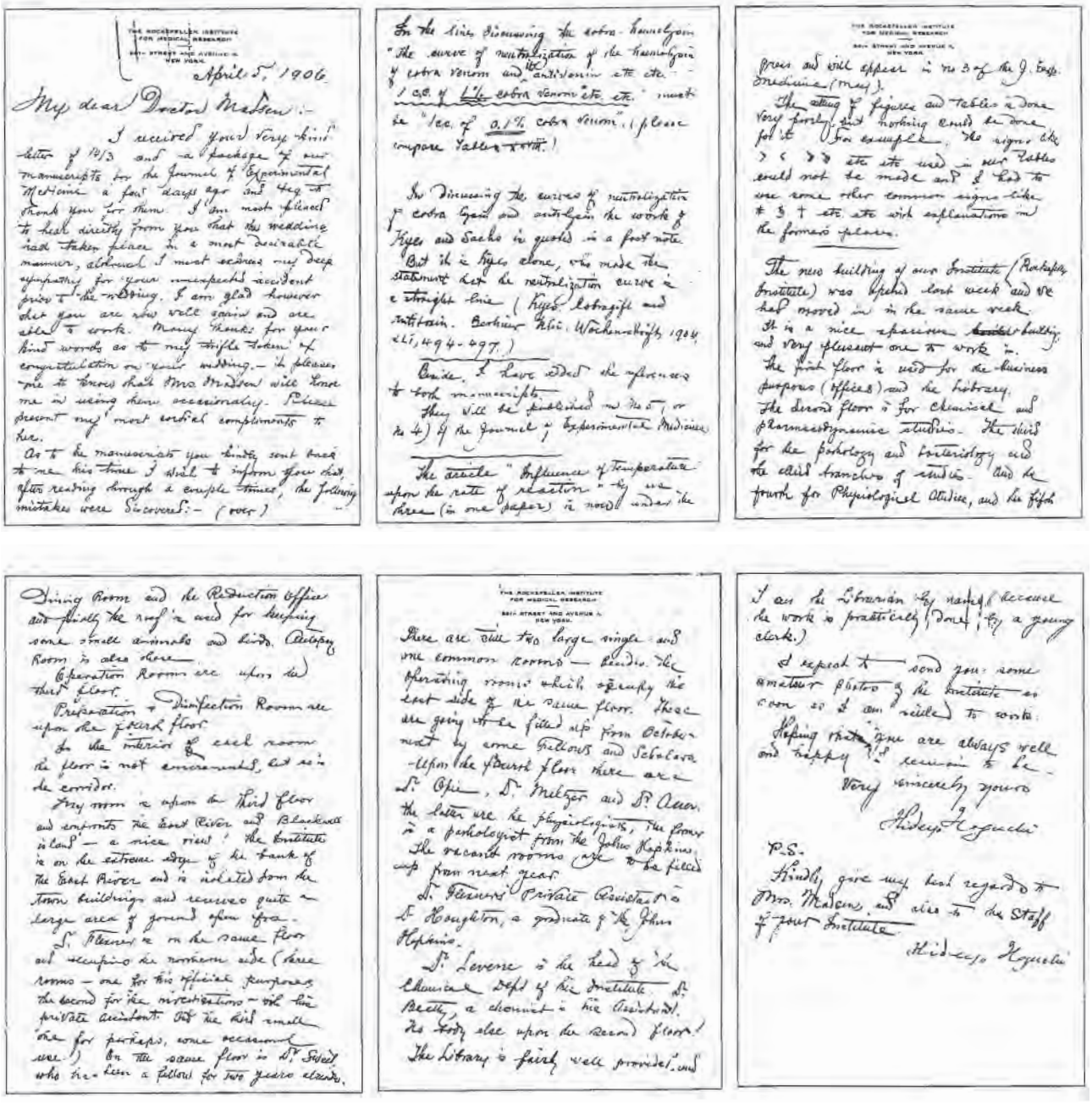
複写業務が増加し経営的にも安定してきました。休日にお花見、東京湾でハゼ釣りや小ハイキングに行ったりして今思い起こせばのどかな時期だったと思います。しかし、全職員が同居できる建物がなく、あちこちのビルを借用し分散するという事態になって職員間のコミュニーケーションが不足してしまいました。将来は一か所で勤務できることを目指し建物引当金を積み立てることになりました。医学情報センターの隣の空き地にIMICビルを建設し、渡り廊下で医学情報センターと繋ぐことを夢見て模型図なども作られたこともありました。業務部長席横のキャビネに模型図が置かれていたのを思い出します。

休日にハイキング

牛場理事長時代に個人的に大変貴重な経験をさせていただきましたのでご紹介します。日時ははっきり記憶していませんが、昭和54年頃の7月のある日、牛場理事長から隣接の野口英世記念館の館長室に至急来てほしいとの電話があり行きました。牛場理事長の他に野口記念会会長と事務局長がおられました。「ここに野口英世博士のお書きになった28通の書簡のコピーがあります。博士が20代にデンマークの国立血清研究所に留学していた時の恩師マッセン博士宛の書簡です。マッセン博士の遺族の三男から日本にお返ししようかとの内々の申し出がきている。そこでコピーを渡すので翻訳してもらえないか。まだどうなるかわからないので、内密にお願いしたい」とのこと。同時、野口記念会の理事も務めていた牛場理事長からも「IMICの業務としないよう、個人的にお願いする、できれば夏の終わりまでに」と言われ預かることにしました。

子供の頃から尊敬する人物として野口英世博士をあげていましたので、その人の自筆の手紙を渡され大変感激いたしました。ところが昔の羽ペンで書かれているようで読みにくいものでした。細菌学者野口英世博士の生涯は映画では「遠き落日」、千円札にも描かれていますのでご承知のことと思いますが、簡単に生涯を記すと、1876年（明治9年）に福島県猪苗代で生まれ、1878年2歳の時に囲炉裏に落ちて大やけどを負います。その後、1892年に左手の手術を受け指が動くようになると医学の素晴らしさに感動し医学の道に進む決心をします。1899年にペンシルバニア大学のサイモン・フレキスナー博士の来日中に英語が出来たことから案内役を務めました。1900年にフレキスナー博士を頼って片道切符で単身渡米し、カーネギー大学研究助手となります。1903年カーネギー財団から研究助成を受け、29歳でデンマーク、コペンハーゲンの国立血清学研究所に留学します。（1903年10月から1904年10月まで）この1年間の留学が野口英世博士にとっては最高の思い出となり指導者のマッセン博士を生涯に亘って尊敬し感謝しておりました。書簡集は1905年12月16日に始まり、1927年4月3日付の第28通目で終わります。最後の手紙は「黄熱病の追跡のため、アクラ、ラゴスに向かっている」とキューナード船から投函されたもので、自信に満ちた内容でしたが、翌1928年5月にアクラで自ら黄熱病に罹患し殉職しました。51歳でした。

しばらくは悪戦苦闘の日々でした。書簡のスペルが読めないものが多く、慶應の医学情報センターの地下1階にあった1900年代の移動式書庫に度々行き、書簡の中に掲載予定と書かれていた論文を探し、内容を理解し、あわせて英語のスペルをチェックしました。現在では電子ジャーナルで調べることができますが、その当時は現物にあたるのが最善の方法でした。多くの論文がロックフェラー研究所で発行している Journal of Experimental Medicine（JEM）に掲載されていました。最初に見つけたのは Vol.7,No2,1905 April,



野口英世博士自筆書簡（1906年4月5日付、書簡No. 2）

Rockefeller P191-222 A Study of the Protective Action of Snake Venom upon Blood Corpuscles という論文で相当に長いもので現在の医学論文の形式とは全く違って見出しもありませんでした。恩師への手紙は何巻何号に次の論文を掲載予定とか、論文の内容に対する意見を求めていました。約束の夏の終わり頃に手書きのドラフトを野口英世記念会に何とかお渡しすることができました。その後、IMICでの勤務場所も変わり連絡もしていませんでしたが、平成3年に正式にデンマーク大使館を通じて野口英世博士からマッセン博士宛の書簡28通が野口記念会に寄贈されました。その後、平成10年に野口英世書簡集Ⅲとして本文と翻訳文が発刊されました。昨年（2016年）夏に、この話をエピソードとして話してほしいとの依頼があり、すでに内藤町の野口記念館はなく猪苗代の野口記念館に一本化されておりましたので、野口記念会と連絡をとりました。学芸員の方から最初に翻訳にかかわったお礼と共に関係書類などが送付されてきました。野口ハウスで勤務していたこと、牛場理事長の専門が微生物、細菌学であったことから素晴らしい体験をすることができました。

昭和54年6月1日に小宮山事務局長に代わり、浅賀政明氏が事務局長として慶應から出向され、大幅な組織改革、人事異動が行われました。私はIMIC設立以来いわゆる「総務部門」におりましたが、事務局長から自分に合った部署を業務部内に作るようにとのことで、「国際協力室」を新設してもらいました（図2）。それまでの翻訳業務は文献調査を主務業務とする調査課におかれていましたので調査課からの独立でした。

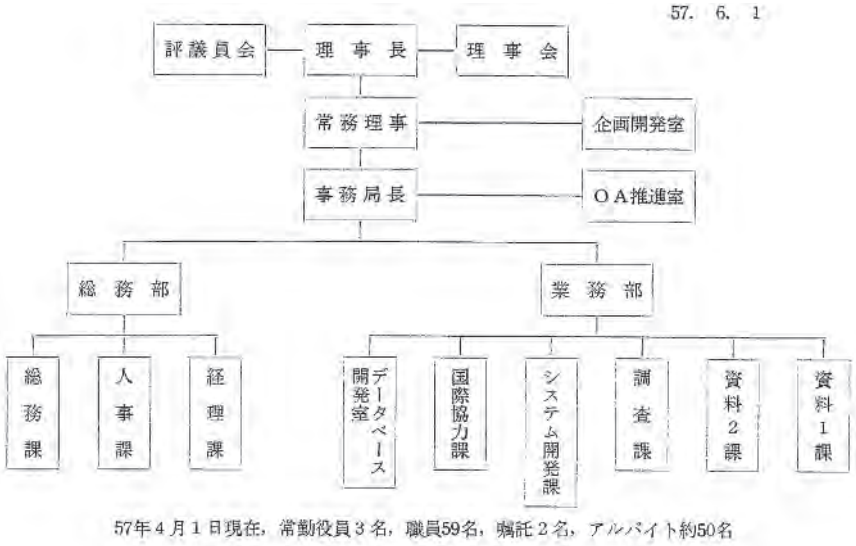


図2　昭和57年組織図（KULIC第16号より）

医学情報センターの地下の業務部内に新設された国際協力室は翻訳業務を1係とし、それまでの海外との業務の残務や海外からの研修生の受け入れ業務などを行う2係を新設いたしました。昭和58年にはWHOフェローとして6ヶ月IMICで研修した中国人の楊さん、張さんの2名を2係で面倒を見ることになり関連機関などへ案内しました。給付金はかなりあったようですが、2人の生活は健康面が心配されるほど質素なものでした。休日には楊さんのアパートで水餃子を振舞っていただき、国際親善になったものと思っております。（2年後に国際協力課、その後翻訳課と名称変更）

その頃にIBMの電動型タイプライターが普及しつつありました。印字部分はゴルフボールの大きさの円形で、キーに触れるとくるくる回り印字される。修正テープも組み込まれており、ミスタイプしても修正テープをたたくとミス部分が消えるしくみとなっていました。従来の重いキーとは比較できないほど軽く、タイピングスピードも上がり、大変感動いたしました。改行動作も従来のようにレバーを押すのでなく、改行キーを押せば自動的に改行ができましたが記憶させることはできませんでした。ワードプロセッサ（ワープロ）、コンピュータが導入される前のことでした。

慶應時代から医学論文などの翻訳業務はありましたが、一つのセクションとして独立したことから、依頼件数も増加してきました。職員が翻訳したもの、著者により英語で書かれた論文、抄録をチェックするためのリバイザーをJapan Times で募集したところ、応募者が多く（20名以上）医学情報センター2階の第1会議室で面接し、経験や専門性などから数名のリバイザーを選びました。前から指導していただいたDr. Robbinsの他、ほぼ毎日ネイティブのチェッカーが翻訳業務を応援してくれました。職員が日本語に翻訳した論文などの医学的なチェックは牛場理事長とテニス仲間で親しかった、内科の猿田先生、皮膚科の西川先生にお願い

著者とWHO研修生

IBM電動型タイプライター

しました。翻訳処理件数、収入ともに年々増加していきましたが、特に、欧文雑誌に投稿することを目的とした依頼がこの頃から圧倒的に多くなっていきました。

Dr. Mary RobbinsとIMIC翻訳課

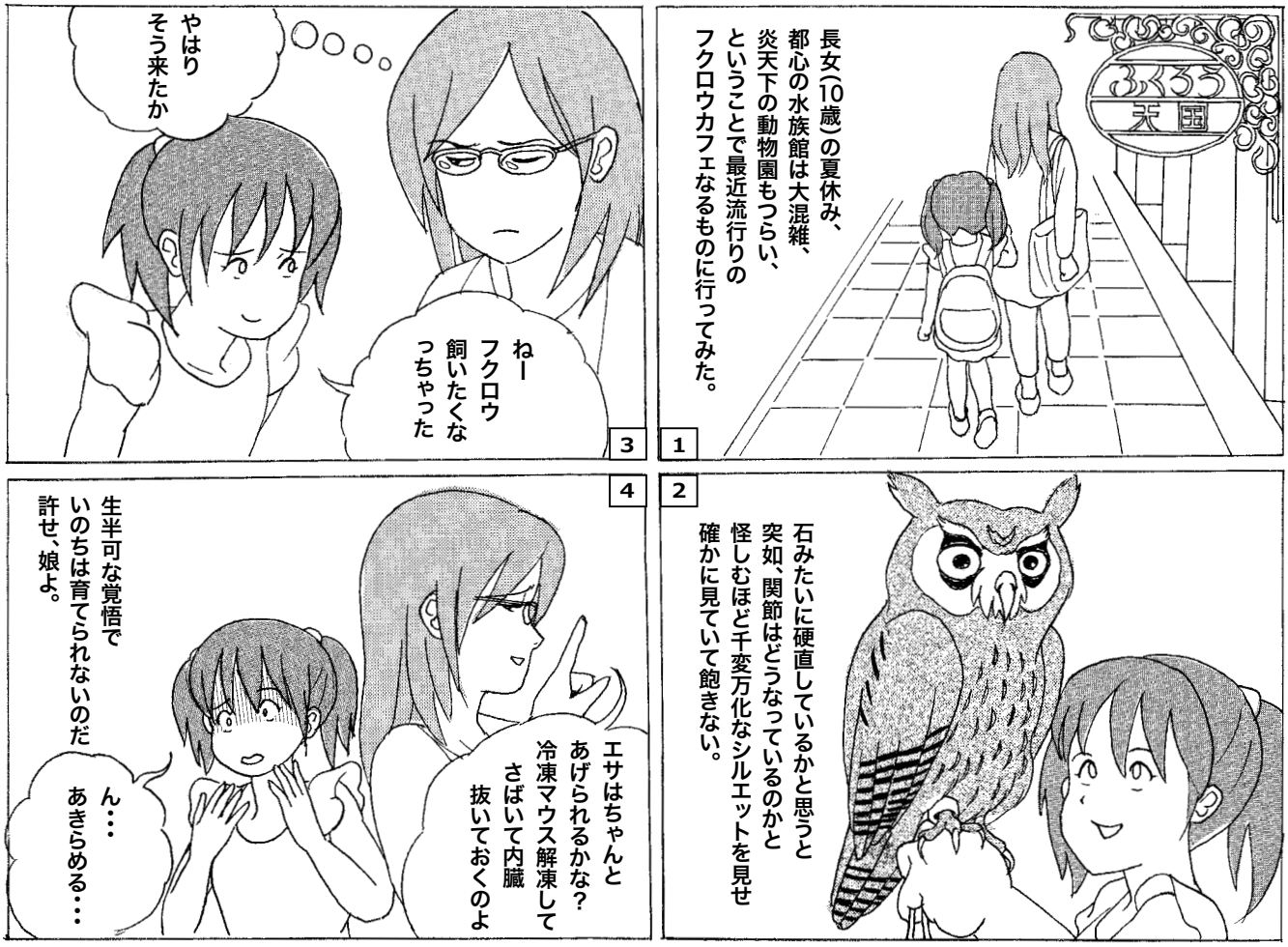
猿田先生や西川先生が診療や医学部内での業務でお忙しくなり、代って病理の向井先生にお願いすることになりました。信濃町駅前にマーボーという小さなおでん屋があり、慶應の医学部の先生たちが地方の大学や関連病院に勤務され、戻って来られると必ず立ち寄る店でした。ある日、IMICの方たちとその店でおでんをつまんでいると病理の先生方が「今晩11時から放映されるニュース番組を必ず見るように、内容は見ればわかるから」と言われました。帰宅後テレビを見ると、リバイザーの向井万起男先生が女性初の宇宙飛行士となった心臓外科医の内藤千秋さんとのツーショットでした。向井千秋さんは今も大活躍中のようです。こうして翻訳課に在籍していたお蔭で多くの医学部の先生方と知り合うことができ、その後も様々の業務でも助けていただきました。翻訳業務が現在も順調に推移しているそうで嬉しく思っております。

リバイザーと親睦会食

あいみっ子

猛禽愛

作・絵 H.M.



編集後記

■今年の梅雨は極端に雨量が少なく、梅雨明け宣言が出たと思ったら、酷暑の日が10日ばかり続いて、昨夏同様に水不足で取水制限が始まったこともあり、この先の長い猛暑を思い精神的に夏バテ気味になっていたところ、7月下旬から梅雨が復活したのか、曇天の日が続き、雨というよりもスコールがあったりして、水不足は解消されそうだが、不安定な天気が続いて、8月に入って今度は台風の心配と、まあ心配の種が尽きない憂慮に満ちた日本の夏は今年も健在のようです。いつ頃からか、夏休みは程よく空調の利いた部屋でペットボトルを舐めながら空想に耽って過ごすことが理想となってしまった。若い頃は待ちどうしかった夏が、今では忌避すべき災厄の同義語のようです。今夏は殊にオリンピック用の工事の槌音や車両の多さが暑苦しさを倍加しているような感じで、ここ信濃町が東京のオリンピアであることが疎ましく感じる毎日です。東京の夏とオリンピックって、食い合わせが悪いとしか思えないのですが、今となっては、2020年のオリンピックが早く無事に終了してくれることを願うばかりです。澄んだ高い秋空を幻視しながらこんな事を願っている2017年の夏です。（委員長）

■2020年東京オリンピックのセーリング会場である江の島に行ってきました。かながわ女性センターの跡地が駐車場に変わり、オリンピックの準備を着々と進めているようです。他の競技は2019年のプレオリンピックと2020年の本大会が行われますが、セーリングは来年からプレオリンピック2回を経て2020年の本大会が開催されます。江戸時代から続く観光地・江の島。2回のオリンピックを終えた2021年にはどんな景色になっているのでしょうか。（かめさんぽ）

■明日、旅に出ます。念願の海外逃亡は諦め、北海道へ。今回楽しみなのが、ユースホステルに宿泊すること。日本での利用は初めてで、何処の国の人と一緒になるか、想像を膨らませています。心配なのは、蜂との遭遇。一昨年の夏、トラピスト修道院へと続く彼の有名な並木道で、私だけ蜂に追いかけられました。父がリュックを振り回し追い払おうとしていたら、通りかかった車の人が暴漢と勘違いしたのか、「何やってんだ！」父には蜂を文字通り“煙に巻く”ようセブンスターを渡され、人生初の喫煙をするも、効き目なし。仕方なく修道院に行かずに引き返しました。想定外の出来事こそ旅の醍醐味ですね。行って来ます！（Haricot）

■夏期一斉休業が終わり、本日8月16日から通常営業のIMICです。東京で16日連続の雨、今日はさらに10月並みの気温という涼しさです。例年、混雑する時期は外して帰省する我が家ですが、今年はお盆休みに夫の実家へ。東京駅も大阪の観光地ももの凄い混雑ぶりでした。出発前日、次女だけが新幹線に乗り遅れるという怖い夢を見ました。現実になりそうなほどの混雑で困り果てました。子供たちの楽しそうな顔だけが救いで、母はくたくた、疲労回復にも時間がかかります。（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