あいみっく

39(2)　2018

CONTENTS

Editorial

環境と健康における「ベースライン」 …… 渡辺 知保　27（1）

シリーズ AIと医療 1
人工知能：総論 …… 山田 誠二　28（2）

医学統計学シリーズ　第45回
診断における共分散調整感度のベイジアン推定 …… 森實 敏夫　32（6）

連載　論文発表の倫理 ㊵
Lancet誌の発刊と社会改良家Thomas Wakley（上）…… 山崎 茂明　40（14）

「この人・この研究」
第38回　岩崎 由香先生 …… 43（17）

特集　財団創設時からの思い出 ⑥ …… 高田 宜美　46（20）

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）

きちんとしたカメラで撮ったままの画像は、スマホに比べきれいだけど地味に仕上がる。今回は派手めに処理してみました。

あいみっく　Vol.39-2

発行日　2018 年 6 月 1 日

発行人　戸山　芳昭

編集人　「あいみっく」編集委員会 委員長　加藤 均
皆川雅子、荒居美香、高徳みゆき、小林恵美菜、藤嶋阿里子、逸見麻理子、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

環境と健康における「ベースライン」

国立研究開発法人国立環境研究所 理事長
渡辺 知保

半世紀あまり前に始まった公害問題は、被害を被った方々や地域にとっては依然として解決してはいないし、昨年のLancet誌の特集は、途上国で年間900万人の命が環境汚染によって失われているとの推定を紹介しており、環境汚染は過去の問題だとは言えない。とはいえ、我が国を含む多くの開発国では、主として技術や規制の力によって、半世紀のうちに大気や水の汚染状況が劇的に改善され、少なくとも重篤な健康被害がもたらされることが稀になったのは間違いない。

環境汚染という言葉は「汚染されていない環境」というものがどこかに存在することを前提にしているが、「汚染されていない環境とは何か」ということはあまり問題にされたことがなかったと思う。これを明確に定義したものがあるのか定かではないが、「汚染」が人間活動に由来するものであることに、多くの人は合意するだろう。すなわち、公害問題においては、人間が活動することによって、いわばベースラインとして存在していた環境を変えてしまったことが問題になったと言える。

あらためてベースラインはどこにあるかと考えると、これがよくわからない。「手付かずの自然」がベースラインであるとしても、それ自体、次第に概念上の存在になりつつある。10年前のアメリカの研究者の分析では、人工衛星から捉えた画像を解析すると陸地の4分の3に人間活動の痕跡がみられたという。気候変動について言えば、二酸化炭素濃度は地球全体で増加していて、その「ベースライン」は産業革命前とされ、現代の地上のどこにも存在しない。さらに大きなスケールに目を向けると、過去1万年の、地質時代区分で完新世（*holocene*）と呼ばれた期間において地球の平均気温は極めて安定していたが、人間活動の結果、（諸説あるが）過去半世紀にこの安定状態は終了しアントロポセン（*anthropocene*）という新区分に入ったという見方が強くなっている。つまり、環境の側について言えば、空間的にも時間的にもベースラインが見出しにくくなっている。

一方で健康のベースラインはどこにあるのか？半世紀前に問題となったのは、生・健康というベースラインからの、死・疾病という明らかな逸脱だった。近年もそうであったが、将来的には、軽微な、量的な逸脱が問題となろう。よく知られているように平均寿命は過去1世紀の間に（わずかな例外的地域や期間はあるものの）世界中で著しい伸びを示し、感染症から非感染症への‘疫学転換’も世界中で進み、ここ20年ほどを見ても世界全体のDALYに寄与する疾患の構成も変化している。個人でみても、健康にかかわる様々なデータがとれるようになったことで、「健康」と見なせる状態自体が多様化している。個人でも集団でも健康に定常的で明確な「ベースライン」を引くことは難しい。

今後「環境」と「健康」の関係を明らかにしようとするとき、それぞれのベースラインとは何かという問題は避けて通れなくなるだろう。そこでは公害型環境汚染の時代とは異なるアプローチが求められるのではないだろうか。

人工知能：総論

山田 誠二
Seiji Yamada
国立情報学研究所 教授、総合研究大学院大学 教授、東京工業大学 特定教授

本稿では、事前知識のない一般の方に人工知能AI（Artificial Intelligence）の概観をつかんでいただくことを目的として、人工知能の総論を展開する。まず、最初に人工知能の定義、歴史について概観する。そして、特徴を簡潔にまとめることで過去2回のAIブームを振り返り、現在まだ続いている第3次AIブームの特徴、その背景について考察する。そして、今回のブームの牽引役である機械学習、特にディープラーニングについて簡潔に触れ、そして人工知能の特徴、限界を議論する。後半は、これからの人工知能の社会実装について説明し、人工知能が人間の仕事に与える影響について考える。そして、最後に今後のAIが進むべき将来像について見解を述べる。

1．はじめに

2018年現在、人工知能AI [1] は、第3次ブームの真っ只中にある。ここ数年、世界そして日本でも大企業から中小企業、スタートアップ企業におけるAI応用、サービス化、そして大学や研究機関での研究の進展が連日メディアで採り上げられている。また、メディアのみならず、シンギュラリティやAIが人間の仕事を奪うなどの挑発的な言説により、一般の方々の話題となる機会も増えている。しかしながら、人工知能AIとは何か、なぜ第3次AIブームが起こったのか、またAIの進化は社会にどのような影響を与えるのかについて、必ずしも適切に理解されていない場合が多いように感じられる。このような人工知能にまつわるある種の過大評価と誤解は、主に人工知能の研究者以外の外野から発信される場合が多く、人工知能研究者の一人として、健全なAI研究の発展を妨げる可能性を憂慮している。また、現在会長を拝命する人工知能学会の任務として啓蒙的な意識もある。以降では、このような人工知能とその周辺のトピックについて、主に研究者の視点から概観していきたい。

2．人工知能AIとは

昨今の「人工知能が人間の仕事を奪う」という言説で扱われる仕事の多くは、実は単に「IT化」、「自動化」されているにすぎない場合が多い。特に、近年メディアで採り上げられている人工知能が導入されたビジネス、サービス例の多くにおいて、「クラウドサービスやIOTなどを用いたITの利用による自動化」と「人工知能の導入」との区別が付いておらず、混在している状況である。例えば、ある日の新聞紙面において、内容的にはほぼ同じような人工知能応用に関する2つの記事が、一方は「人工知能を導入した」と大々的に形容され、もう一方はそのような形容がまったくされずに「コンピュータにより自動化」と形容されていることがある。

このような状況は、実は人工知能AIとは何かを厳密に定義することが難しく、研究者の間でも十分なコンセンサスが得られた人工知能の定義がないことが影響している。そして、その難しさは、「知能」そのものの定義が困難であることに起因する。例えば、比較的多くの研究者に受け入れられている人工知能の定義の一つに「人間並の知能をコンピュータプログラムとして実現したもの」という定義があるが、この定義自体が既に「人間並」、「知能」という未定義語を2つ含んでいる。例えば、知能とは何かを定義することは、一工学の分野である人工知能の域を超える哲学的、社会科学的な要素を含むものであり、その難しさがよくわかると思う。

ここで少し目先を変えて、人工知能の具体的な研究テーマを観ることで、人工知能の研究のイメージをつかんでいただくことにする。現在の人工知能全体（特に研究分野としての人工知能）を俯瞰するとき、ざっと数え上げても表1のような多くのサブ研究分野に分かれている。最近、活発に研究開発されて広く注目されている機械学習は、確かに人工知能における最も刺激的かつ根本的研究テーマの1つではあるが、あくまでも数ある人工知能のトピックの1つにしか過ぎない。また、ディープラーニング（deep learning）は、数多ある機械学習フレームワークの1つにしか過ぎず、機械学習の研究アクティビティにおいても支配的ではないことを指摘しておきたい。要するに、最近の風潮にある『人工知能＝ディープラーニング』というのは明らかに言い過ぎであり、正しくは『ディープラーニング＝人工知能』ということである。そして、このような状

況だからこそ、今回の第3次AIブームを契機にして、ディープラーニング以外の種々様々なAI技術にも広く応用の目を向けていただくことを切に望む。

表1　人工知能のサブ研究分野

知識表現，推論，論理，探索，最適化，自然言語処理，対話処理，ニューラルネットワーク，ファジィ，進化計算，プランニング／スケジューリング，パターン認識，コンピュータビジョン，ユーザインタフェース，ロボティクス，etc.

3．第3次AIブームとディープラーニング

人工知能は、1956年にアメリカで開催されたダートマス会議において命名され、研究が始まった、60年余りの歴史を持つ情報工学から派生した研究分野である。そして、現在に至るまでに、大きくは3回のAIブームがあった（図1）。第1次AIブームは、ダートマス会議直後に盛り上がったが、残念ながら日本はほとんどコミットしていないのでここでの説明は割愛する。ただし、その1960年代に既にディープラーニングの背景にある脳の構造を真似た機械学習であるニューラルネットワークとその原型であるパーセプトロンが提案されている。その後、1980年代に、記号処理・論理ベースの考えかたで人間の知能に迫る方法論が非常に活発に研究された。そして、応用面では知識工学によるエキスパートシステム開発を中心とした第2次AIブームが起こる。エキスパートシステムとは、知識エンジニアと呼ばれる人が人間の専門家にインタビューを行い、人間の専門家のもつ専門知識をIF-THENルールの形でプログラムとして実装し、それを推論エンジンが利用することで専門家の推論をコンピュータでシミュレートするAIシステムである。また、人間から専門知識を獲得することが知識工学と呼ばれた。我が国において通産省主導の国家プロジェクト：新世代コンピュータ開発機構ICOTが始まったのも、この第2次人工知能ブームの時である。この第2次AIブームでは日本のAI研究が世界を牽引する一翼をになっていたといっても過言ではないだろう。そして、その後、人間の推論や思考には、IF-THENルールでは記述できない暗黙知がたくさん存在することが認識されたことなどにより、このルールベース、記号処理ベースのアプローチは衰退していき、15年以上に渡る「AI冬の時代」を迎えることになる。しかし、ここで常識の獲得、時々刻々と変化する状況に依存した推論、本当に汎用的な問題解決／機械学習アルゴリズムなどの人工知能最大の問題の多くが顕在化したことは、皮肉にも人工知能研究の成果である。そして、これらの問題は、第2次AIブームにおいても根本的には解決されていないのである（解決されたという研究者もいるかも知れないが、それは錯覚なのではないだろうか）。

ところが2010年代に入って、様相が一変し始める。パターン認識のトップカンファレンスで毎年行われてきた画像認識のコンペティション（「一般物体認識」と呼ばれる1000クラス以上の物体を認識するタスク）において、あるシステムが突出した成績で優勝したこと（精度が10%以上向上）がその変化の始まりであった。そして、その優勝したシステムが、利用していたのがディープラーニングと呼ばれるニューラルネットワークによる機械学習であった。それ以降、ディープラーニングが様々な分野で応用され、DQN、AlphaGOなど大きな成果を上げることになる。ディープラーニングは、簡単に言うと4層以上の多層構造をもつニューラルネットワークで、その構造として畳み込みニューラルネットワークCNN（Convolutional Neural Network）とプーリング層を組み合わせたもの、また出力が入力に戻るリカレントネットワークなどがある。そして、多層になることによる弊害を克服するために、オートエンコード、ドロップアウト、スパースコーディングなどの様々な技術が導入されている[2)]。最も広く利用されているCNNの枠組み（図2）は、局所的なフィルター処理を行う畳み込み層と情報圧縮を行うプーリング層のペアを幾重にも重ねた構造をもち、その上でバックプロパゲーションによる学習が行われる。なお、このCNNは1970年代に福島邦彦博士が発表したネオコグニトロンをベースにしている。CNNの特長として、入力データを抽象化した特徴を自動的に学習できることが知られている。そのため、これまで人間が開発（「特徴エンジニアリング」と呼ばれる）してきた特徴抽出プログラムを実装することなく、直接生データ（例えば、画像データ）を入力して学習が可能であり、特に画像情報を直接入力にできるため、パターン認識／画像認識への応用が容易になってい

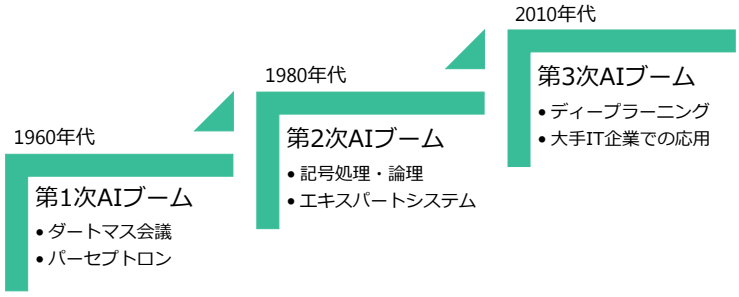


図1　3回のAIブーム

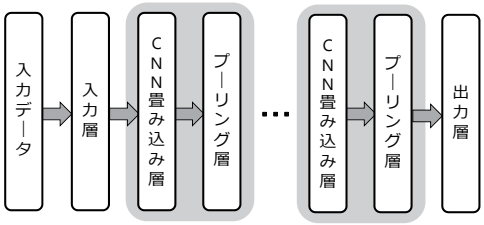


図2　ディープラーニングの構造

る。また、その応用範囲は、画像中心の識別、抽出に留まらず、音声合成／認識、自然言語処理、画像のキャプション生成、推薦などの様々な分野へ広がりつつある。

このようなディープラーニングを筆頭とする機械学習の産業応用が牽引役となり、第3次AIブームが始まったことは間違いない。そして、その背景にはビッグデータの存在と計算機パワーの向上がある（図3）。多くの機械学習アルゴリズム、特に統計的機械学習とディープラーニングが能力を発揮するには、大量の訓練データが必須であるが、そのようなデータがビッグデータという形で一企業や一組織でも入手可能になってきた。さらに、機械学習、特に統計的機械学習やディープラーニングには強力な計算機パワーを必要とするものが多いため、近年のGPUやCPUパワーの高性能化、低価格化が重要な役割を果たしている。ここで、訓練データとは、正解ラベルの付いたデータのことを意味し（そのため、「ラベル付データ」とも呼ばれる）、もっともよく研究開発されている機械学習のカテゴリーである「教師あり分類学習」では、この訓練データを基に正解ラベルの付いたデータとラベルなしデータを2つのクラスに分類する判別関数を学習していく。この学習は、最適化問題に帰着されることが多く、後は既存の最適化手法により判別関数を求めていく。基本的に、多くの統計量と繰り返しにより最適化を行うため、訓練データの数が多いほど、機械学習の性能は向上していく。そして、最適化を解くには、コンピュータパワーが必要な場合が多い。

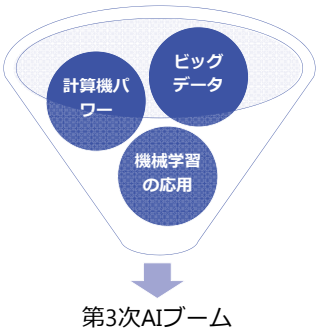


図3　第3次AIブームの背景

また、現在の第3次AIブームのもう一つの特徴として、それが基礎理論の大きな進展というよりは、主に大手IT企業による応用先行の側面が強いことが挙げられる。第1次AIブームの時は、人工知能という概念そのものが初めて提案されたという基礎的なパラダイムシフトがあり、また第2次AIブームでは、ルールベースシステム、記号処理による推論といった基礎理論的なパラダイムシフトがあった。それに較べると、第3次人工知能ブームは、ディープラーニングという、理論的にはよくわからないがとにかくインフラが揃った環境で使うとかなり上手くいく技術に頼った応用をベースとしている。ディープラーニングは、分類性能の高さで非常に注目されている反面、ニューラルネットワークという手法が本来もっている問題点として、学習結果を人間が理解できない、換言すると機械学習システムが学習結果を人間に説明できないという学習モデルのブラックボックス化という問題を抱えている。もちろん、説明を必要としないタスクも多々あるのでそこで使うには問題ないのだが、多くの意思決定に利用される状況では人への説明、人の説得が必要になる。そのような場合では、現在のディープラーニングは利用できず、むしろルールベースの機械学習の方が適している。このように、何でもかんでもディープラーニングを使えばいいというものではなく、適材適所で様々な機械学習アルゴリズム、そして学習とは関係ないAIアルゴリズムを使い分けることが肝要である。

4．人工知能は我々の暮らし、社会をどう変えるか

筆者は「2045年には人知を超えるAIが出現する」、「AIにより人間の仕事の49%はなくなる」というような予測には組しないが、AIの社会への導入が今後一層

山田 誠二
Seiji Yamada

Profile

略歴

1989年大阪大学大学院博士課程を修了後、同大学助手、講師、1996年東京工業大学助教授を経て、2002年より現職。専門はHAI、人工知能、Webインテリジェンス。ここ10年の研究テーマは「人間と協調する人工知能」であり、現在HAIヒューマンエージェントインタラクション、IIS知的インタラクティブシステムを中心に様々な研究プロジェクトを推進中。（2016年6月から2018年6月まで、人工知能学会会長）

進むこと、それにより我々の暮らし、働き方が少なからず影響を受けることは確かだと考えている。では、どのような影響があるのだろうか。まず、人間の仕事は、それが一見単純に見える仕事であっても本人が意識もしていないような簡単な身体の動き、移動、人間とのコミュニケーション、状況の把握、常識的推論などを数多く含んでいる。これらのタスク（＝仕事の一部）は、人間にとっては苦もなくできるものであるが、AIにとっては非常に難しい。よって、AIの社会的導入により、人間の仕事の一部であるタスクがAIに置き換わることは進むが、人間一人の仕事が丸ごとAIに置き換わるとは考えにくい。むしろAIの導入を促し、AIをメインテナンスする仕事が新たに生まれ、AIエンジニアとも言うべき新たな職種が出現するのではないかと考える。そして、全体的には、AIによりなくなる仕事をAIにより増える仕事が凌駕して、人間社会全体の仕事は増えるのではないだろうかと考える。

一方、これからはAIをツールとして、さらには擬人化された部下や同僚として協調しつつ仕事を行うことが当たり前の時代になると考えている。そして、そのようなAIとの協調が上手くいくには、AIの能力、得手／不得手を人間がよく理解すること、つまりAIリテラシーともいうべき知識が専門家だけではなく一般の人々に対して広く求められるだろう。また、これまで、誰がいつどこで何をするかという座標軸でなされてきた仕事の分類に対して、「AIで代替可能か否か」という新たな座標軸が導入される。そして、我々人間が本質的にやるべきタスクは、AIで代替不可能なタスクであることは言うまでもない。

5．AIの社会実装に向けた課題と将来展望

現在の第3次AIブームを支えているのは、ディープラーニングを筆頭とした機械学習である。そして、前述のようにこのタイプの機械学習の問題点の一つが、我々人間がその学習結果を理解できないことである。一般にそのような学習結果は大量の重み（数値）からなる行列であり、我々の理解を超えた一種のブラックボックスになってしまっている。今後AIが社会実装されていくと、AIの出力を人間が利用する状況が増えていくだろう。特に、今後人間の意思決定の支援システムとして、機械学習が使われる場合がますます増えてくると考えられる。例えば、会社、組織や社会の重要な意思決定にAIが利用される場合には、人間がAIの出力を理解して、人に説明したり、人を説得したりすることが求められる。しかし、そのような要求に現在のニューラルネットワークや統計的機械学習ベースのAIが答えることは難しい。これらのAIに説明能力をもたせる研究は、まだまだ始まったばかりである[3]。

このような問題の解決に向けての将来展望として、我々は、人間と信頼関係を築き、人間と協調して問題解決を行うインタラクティブAIの研究を行っている（図4）。理想的には、人間だけによる問題解決、AIだけによる問題解決よりも、人間とAIが協調することでより高いパフォーマンスを示すことを目指している[4]。現在は、HAIヒューマンエージェントインタラクション[5, 6]とIIS知的インタラクティブシステム[7]の2つのアプローチで、要素技術の開発を行っている。また、一方では、前述の機械学習による学習結果を説明する、あるいは説明を自動生成する研究が始まっている。これら一連の研究が、AIの社会実装にとって必須の技術となり、最重要技術であることは明白だと考える。

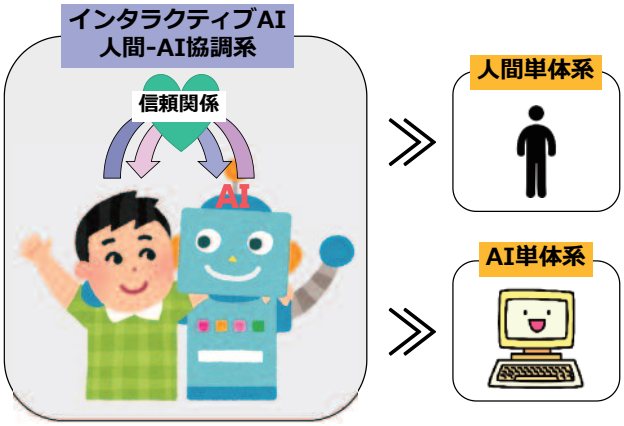


図4　インタラクティブAI

参考文献

1) 馬場口登、山田誠二：『人工知能の基礎（第2版）』、オーム社 (2015)
2) 麻生英樹 他：『深層学習』(監修:人工知能学会)、近代科学社 (2015)
3) Ribeiro, M. T., Singh, S. and Guestrin, C.: Why Should I Trust You?: Explaining the Predictions of Any Classifier, Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining, pp.1135-1144 (2016)
4) Amershi, S., Cakmak, M., Knox, W. B. and Kulesza, T.: Power to the People: The Role of Humans in Interactive Machine Learning, AI Magazine, 35, pp.105-120 (2014)
5) 山田誠二（監著）：『人とロボットの<間>をデザインする』 東京電機大学出版局 (2007)
6) 梁静、山田誠二、寺田和憲：オンラインショッピングにおける商品推薦エージェントの外見とユーザの購買意欲との関係、ヒューマンインタフェース学会論文誌、Vol.17, No.3, pp.307-316 (2015)
7) 山田誠二、水上淳貴、岡部正幸：インタラクティブ制約付きクラスタリングにおける制約選択を支援するインタラクションデザイン、人工知能学会論文誌、Vol.29, No.2, pp.259-267 (2014)

診断における共分散調整感度のベイジアン推定

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

複数の疾患の鑑別診断

複数の疾患の鑑別診断のために複数の診断法[1]を実施するのが臨床におけるノルムであり、ひとつの疾患の診断のために一つの診断法を実施すれば診断が確定する状況はむしろ一部でしかない。一方で、診断法の診断能の指標として、それぞれの診断法の感度・特異度が解析され多数の報告があり、さらにメタアナリシスにより複数の研究を統合した感度・特異度の値も多数報告されている。診断精度研究 Diagnostic test accuracy（DTA）studyとそのシステマティックレビューと呼ばれるものである。これらは一つの診断法について、通常の臨床環境で遭遇する対象疾患群とその対照疾患群で得られた値であれば、すなわち“Single-gate study”[1)] によるものであれば、その対象疾患とそれ以外を鑑別する際に有用な指標となる。

一方、感度・特異度の値を複数の疾患の鑑別診断に適用しようとすると困難に直面する。鑑別診断が必要なそれぞれの疾患ごとに感度・特異度の値が必要になるが、そのような値が報告されておらず、得られないことが多い。特に、その疾患における感度が低い場合には、研究対象とされていない可能性がある。

特異度はその診断法が実施される集団の中で参照基準あるいはゴールドスタンダードにより対象疾患以外と診断された対照疾患における陰性率である。“Single-gate study”では臨床的文脈に即した特定の共通の症状を呈した患者が研究対象となるため、特異度の算出のもとになる対照群もある程度共通の疾患構成になる可能性が高くなるが、それでも地域、医療機関により異なり、研究間のバラつきが大きくなる可能性があり、メタアナリシスによる統合値が日本で最適の値とは限らないこともありうる。

特異度は対照群を構成する疾患ごとの事前確率にその診断法の陽性率を掛け算して疾患分合計し、疾患ごとの事前確率の合計で割り算した値を1から引き算することで得られる。たとえば、N個の疾患の場合、i=1, 2, …,Nで対象疾患がi=GすなわちD_Gとすると、$D_{i\neq G}$が対照疾患となる。診断法が陽性であることをT^+で表すと、特異度は以下の式で表される。

$$1 - \frac{\sum_{i=1}^{N} P(T^+ | D_{i\neq G})P(D_{i\neq G})}{\sum_{i=1}^{N} P(D_{i\neq G})} \quad \text{…式 1}$$

この場合、N個の疾患の事前確率の合計は1となる。以下の式で表すことができる[2]。

$$\sum_{i=1}^{N} P(D_i) = 1 \quad \text{…式 2}$$

それぞれの疾患の事前確率と感度＝陽性率を明らかにすることで、特異度の値を知ることが可能になる[3]。それぞれの疾患の事前確率は臨床環境により、また事前の情報により変動しうるが、感度はその診断法に固有の値である。その値のもとになった疾患スペクトルすなわち重症度、病期などの影響を受けるが、その疾患の代表的集団が構成可能であれば、実用的な感度の値を求めることができる。

診断法が陽性すなわちT^+の場合の対象疾患D_Gの事後確率=陽性的中率は以下の式で表される。

$$\frac{P(T^+ | D_G)P(D_G)}{\sum_{i=1}^{N} P(T^+ | D_i)\, P(D_i)} \quad \text{…式 3}$$

このように、それぞれの疾患の事前確率と診断法のそれぞれの疾患における陽性率＝感度がわかれば、複数の疾患の鑑別診断が可能になる。$P(T^+|D_i)$がそれぞれ

[1] ここで言う診断法は検査のみならず症状や身体検査所見も含み、診断アルゴリズムや診断規則も含む。

[2] ここでは任意に閉じられた疾患空間を想定しているため、まれな疾患や非典型的な症状を呈する疾患は含まれない可能性がある。事前確率の低いそのような疾患を含めるためには、いわゆるビッグデータで同じ診断法の結果が必要になるであろう。

[3] ここで言う感度＝陽性率は、通常、偽陽性率と呼ばれている。

の疾患D_iにおける陽性率＝感度に相当する。

感度・特異度の枠組みは単純でわかりやすいこと、また診断法の診断能を比較する際に有用なことから、広く用いられているが、すべての臨床状況に適用できるものではないと考えられる。

二つの診断法の結果に基づく診断

感度は疾患である場合に診断法が陽性になる確率であるが、条件付き確率の表記を用いて疾患Dの場合に、すなわちD^+の場合に、診断法Tが陽性、すなわちT^+の確率は、$P(T^+|D^+)$で表すことができる。

診断法T_1とT_2の二つがある場合、疾患Dであるという条件が与えられた場合、両方が陽性の確率は、$P(T_1^+ \cap T_2^+|D^+)$で表すことができる。$P(T_1^+ \text{ and } T_2^+|D^+)$と同じ意味である。

二つの診断法の結果に相関がない場合、$P(T_2^+|D^+ \cap T_1^+) = P(T_2^+|D^+ \cap T_1^-)$が成立する。すなわち、疾患がありT1が陽性の場合にT2が陽性の確率は疾患がありT1が陰性の場合のT2の陽性の確率と等しくなる。言い換えると、片方の診断法が陽性でも陰性でももう片方の診断法の陽性率は同じであり、片方の診断法の結果を知ることでもう片方の診断法の結果を予測することはできない。片方の診断法の結果はもう片方の診断法の結果について何の情報ももたらさない。このような場合、二つの診断法はConditionally independentすなわち条件付き独立の関係にあると言う[2)]。条件付きというのは疾患Dである場合という条件が前提だからである。

このように二つの診断法が独立している場合は、両方が陽性の確率が、それぞれが陽性の確率の積に等しくなり、すなわち、$P(T_1^+ \cap T_2^+|D^+) = P(T_1^+|D^+)\ P(T_2^+|D^+)$が成立する。たとえば、T1の感度が1.0であれば、この式が成立し、T1とT2は条件付き独立の関係にある。

一方、$P(T_2^+|D^+ \cap T_1^+) \neq P(T_2^+|D^+ \cap T_1^-)$が成立する、すなわち、片方の診断法が陽性の場合と陰性の場合にもう片方の診断法の陽性率が異なる場合、二つの診断法はConditionally dependent条件付き依存の関係にあると言う。言い換えると、二つの診断法には相関があると言える。その場合、$P(T_1^+ \cap T_2^+|D^+) \neq P(T_1^+|D^+)\ P(T_2^+|D^+)$となる。

想定される疾患の診断のために実施される診断法はその疾患という共通のものを検出するために行われるので、相関があるのが普通であり、通常Conditionally dependentである。したがって、複数の診断法を用いて診断をしようとする場合には、それぞれの診断法の感度を掛け合わせた値を全体の感度として用いると正確な事後確率を知ることはできない。本シリーズの第27回で述べたように、共分散による調整が必要となる。

感度の共分散

表1に示すような二つの診断法の結果が得られた場合を考えてみよう。陽性の結果は1、陰性の結果は0で表すとする。このような表記を採用すると、感度を平均値として算出することができる。T1の感度は4/5=0.8でT2の感度も同様に0.8である。さて、この場合、これら二つの診断法の結果がいずれも陽性の場合の感度はいくつであろうか？

表1　疾患Dにおける二つの検査の結果

症例	T_1	T_2
1	1	1
2	1	1
3	1	1
4	1	1
5	0	0

もし、二つの診断法が独立していれば、0.8×0.8=0.64であるが、表1をみても明らかなように5症例の内症例1～4までは両方が陽性なので、二つの診断法が陽性になる率は4/5=0.8であり、これが二つの診断法が同時に陽性になる場合の感度である。

図1に示すように、共分散で二つの診断法の感度の積の値を調整すると正しい感度が得られる[3, 4)]。

共分散をそれぞれの標準偏差で割り算すると相関係

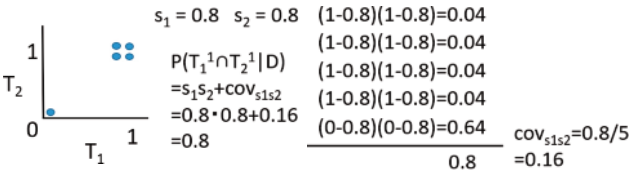


図1　二つの診断法の共分散調整感度

s_1、s_2がそれぞれの感度、$covs_{1s2}$は共分散。T_1の結果が陽性であることをT_1^1、T2の結果が陽性であることをT_2^1で表している。共分散はそれぞれの変数の平均値との差の積の平均値に相当する。

数が得られる[4]。共分散は標準化する前の相関係数とも言える。相関係数は標準化されているので、-1から1の値に限定されるが、共分散はその範囲を超えさまざまな値をとりうる。正の値の場合は、片方が増加すれば、もう片方が増加する関係、負の値の場合は、片方が増加すれば、もう片方が減少する関係になる。この例の様に結果を0，1で表すような場合、T1が1でT2が0のような異なる値の症例が多いと、負の相関になる。

共分散の計算をより一般的な形式で表すと、以下のようになる。症例数はNで、i={1,2,…,N}である。この

[4] Excelでxとyの共分散はCOVAR(xのセル範囲,yのセル範囲)で求められる。相関係数はCORREL(xのセル範囲,yのセル範囲)で求められるが、相関係数にSTDEV(xのセル範囲)、STDEV(yのセル範囲)から共分散を算出する場合は、(N-1) /Nを掛け算する必要がある。Nはサンプル数。セル範囲は例えば、xのセル範囲 A1:A10、yのセル範囲 B1:B10の様に指定する。

式では、診断法の結果が陽性の場合、t_1^iはあるいはt_2^iは1、陰性の場合は0である。

$$cov_{s_1s_2}=\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\left[(t_1^i-s_1)(t_2^i-s_2)\right] \quad \text{...式4}$$

また、J個の診断法の場合であれば、共分散と感度は以下の式で算出される。Πは連続した積を表す。t_j^iの値は0または1で、j番目の診断法のi番目の症例の結果を表す。Nは症例数である。

$$cov_{s_1s_2\cdots s_J}=\frac{\sum_{i=1}^{N}\left[\prod_{j=1}^{J}(t_j^i-s_j)\right]}{N} \qquad s_j=\frac{\sum_{i=1}^{N}t_j^i}{N} \quad \text{...式5, 6}$$

診断法の結果の多二分変数への変換

1つの検査の結果が陽性・陰性の二分変数で表される場合、1つのカラムで陽性の場合1、それ以外の場合（陰性の場合）0とし、2つ目のカラムで陰性の場合1、それ以外の場合（陽性の場合）0とする。この場合2つのカラムの値は同一症例では排他的で、一方が1ならもう一方は0で2つのカラムが同じ値になることはない。たとえば、T_1、T_2二つの診断法の結果をこのような表記に変換すると表2のようになる。

表2　疾患Dにおける検査T_1、T_2の結果を二分変数に変換した例

	2列目	3列目	4列目	5列目
症例	T_1^+	T_1^-	T_2^+	T_2^-
1	1	0	1	0
2	1	0	0	1
3	1	0	1	0
4	1	0	1	0
5	0	1	0	1
平均	0.8	0.2	0.6	0.4
		共分散		
①	2列目4列目	0.12	=COVAR(B3:B7,D3:D7)	
②	2列目5列目	-0.12	=COVAR(B3:B7,E3:E7)	
③	3列目4列目	-0.12	=COVAR(C3:C7,D3:D7)	
④	3列目5列目	0.12	=COVAR(C3:C7,E3:E7)	

この二つの検査の結果を組み合わせると①T1が陽性、T2が陽性、②T1が陽性、T2が陰性、③T1が陰性、T2が陽性、④T1が陰性、T2が陰性の4つの異なる結果が生じることになる。これらの組み合わせに対する共分散は①2列目と4列目、②2列目と5列目、③3列目と4列目、④3列目と5列目のデータの間で計算されることになる。表2ではExcelのcovar( )関数を用いてそれぞれの該当する共分散を計算した結果も示す。①2列目と4列目の共分散と④3列目と5列目の共分散は同じ値である。それぞれの列の1と0を逆にしても共分散は同じ値になることが示されている。同様に、②2列目と5列目、③3列目と4列目の共分散も同じ値になる。たとえば、疾患でない集団での陰性率＝特異度、同様に陽性率＝偽陽性率であるが、二つの診断法について特異度に関する共分散と偽陽性率に関する共分散は同じ値になる。

検査結果の分類が3つ以上の場合には、分類数だけのカラムで結果を表す。すなわち、1つの結果について該当する場合（陽性）は1、陰性の場合は0として、多二分変数multi-dichotomous variableで結果を表すことができる。この場合も、ひとつの症例につき各カラム間で1の値は1つだけである。

表3　疾患Dにおける検査T_2の結果を多二分変数に変換した例

症例	T_3^1	T_3^2	T_3^3
1	0	1	0
2	1	0	0
3	1	0	0
4	0	1	0
5	0	0	1

したがって、陰性の意味はある所見が無いという意味ではなく、陰性という所見があるという意味となり1の値とする。

このような結果の表し方をすることによって、結果が陽性、陰性の二値では表せない診断法にも対処することが可能になり、陰性の結果も含め、様々な結果について、複数の診断法の組み合わせの感度を計算すること、上記の共分散の計算と、共分散による調整が可能になる。また連続変数の場合も、いくつかの範囲に分割して名義変数に変換した上で、同様な取り扱いが可能である。このようにした場合、診断法の結果の分類の数の総計分の診断法があるかのように取り扱い、なおかつ、同じ診断法の中では組み合わせができないようにする。

共分散調整感度の計算

共分散で調整した感度の値は、以下の式で計算される[2)]。

二つの診断法の場合：$S_1S_2 + COV_{s1s2}$

三つの診断法の場合：$S_1S_2S_3 + S_1COV_{s2s3} + S_2COV_{s1s3} + S_3COV_{s1s2} + COV_{s1s2s3}$

四つの診断法の場合：$S_1S_2S_3S_4 + S_1S_2COV_{s3s4} + S_1S_3COV_{s2s4} + S_1S_4COV_{s2s3} + S_2S_3COV_{s1s4} + S_2S_4COV_{s1s3} + S_3S_4COV_{s1s2} + S_1COV_{s2s3s4} + S_2COV_{s1s3s4} + S_3COV_{s1s2s4} + S_4COV_{s1s2s3} + COV_{s1s2s3s4}$

これらの式で算出された感度の値は0～1の範囲でなければならない。ベイジアン推定を行う場合には、共分散の候補値をランダムサンプリングするため、感度の値が0～1から外れるような値がサンプリングされた場合に対処が必要で、共分散の値に制限を設定する方法が報告されている[1,2)]。

たとえば、二つの診断法の場合、上記の式5のΣの

部分を展開すると、$t_{1i}^{1}\ t_{2i}^{1} - t_{1i}^{1}\ s_2 - t_{2i}^{1}\ s_1 + s_1 s_2$ となる。この第1項はT_1, T_2の結果のいずれかが0の場合は0となり、1の場合の総計をNで割り算した値になり、s_1、s_2の小さい方の値、すなわちmin(s_1,s_2)になる。第2項はT_1の結果が1の場合のみs_2が加算され、総計をNで割り算するので-$s_1 s_2$となる。第3項も同様にT_2の結果が1の場合のみs_1が加算され、総計をNで割り算するので-$s_1 s_2$となる。第4項は$s_1 s_2$をN個加算してNで割り算するので、結果として$s_1 s_2$になる。したがって、共分散は最大値でmin(s1,s2) – s1s2になるはずなので、これを超える値がサンプリングされた場合には、この値を上限値に設定するのが一つの対処法である。OpenBUGSのコードで記述すると、min(s1,s2) – s1*s2となる。また下限値については(s1-1)(1-s1)を用いることが提案されている[2)]。

後述する今回作成したOpenBUGSのコードでは、共分散の事前分布は-1～1の平坦な分布を用い、共分散調整後の感度の値が0より小さくなった場合は0、1より大きくなった場合は1の値になるような制限を加える方法を用いた。

解析データの一例

たとえば、検査A、検査P、検査S、検査Fの4つの検査があり、診断“high-grade”の症例の34例でデータが得られたとする。検査Fは結果が4分類、それ以外の検査は3分類だとする。多二分変数に変換したデータを図2に示す。

今回このようなデータを解析して、それぞれの診断法の感度、組み合わせた場合の共分散で調整した感度

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
1	A1	A2	A3	P1	P2	P3	S1	S2	S3	F1	F2	F3	F4
2	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0
3	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0
4	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0
5	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0
6	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0
7	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
8	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
9	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
10	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
11	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
12	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
13	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
14	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
15	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
16	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
17	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
18	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
19	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
20	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
21	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
22	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
23	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0
24	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0
25	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
26	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
27	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
28	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
29	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
30	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
31	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0
32	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
33	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
34	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
35	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0

図2　多二分変数に変換した4つの診断法の結果の例

をOpenBUGSを用いたマルコフ連鎖モンテカルロ（Markov Chain Monte Carlo、MCMC）シミュレーションで算出するコードを作成した。

OpenBUGSを用いた共分散調整感度の推定

OpenBUGS用のコードは以下の通りである。

```
#Covariance and covariance-adjusted sensitivity of four tests#
#Uniform distributions for covariances.
#Restrictions on covariances are imposed after calculating sensitivities to 0-1.0.
#The results are s1,s2,s3,s4,s12,s13,s14,s23,s24,s34,s123,s124,s134,s234,s1234
##########
model{
for(i in 1:N){
r12[i]<-r1[i]*r2[i]
r13[i]<-r1[i]*r3[i]
r14[i]<-r1[i]*r4[i]
r23[i]<-r2[i]*r3[i]
r24[i]<-r2[i]*r4[i]
r34[i]<-r3[i]*r4[i]
r123[i]<-r1[i]*r2[i]*r3[i]
r124[i]<-r1[i]*r2[i]*r4[i]
r134[i]<-r1[i]*r3[i]*r4[i]
r234[i]<-r2[i]*r3[i]*r4[i]
r1234[i]<-r1[i]*r2[i]*r3[i]*r4[i]
r1[i]~dbern(s1)
r2[i]~dbern(s2)
r3[i]~dbern(s3)
r4[i]~dbern(s4)
r12[i]~dbern(s12)
r13[i]~dbern(s13)
r14[i]~dbern(s14)
r23[i]~dbern(s23)
r24[i]~dbern(s24)
r34[i]~dbern(s34)
r123[i]~dbern(s123)
r124[i]~dbern(s124)
r234[i]~dbern(s234)
r1234[i]~dbern(s1234)
}
#Temporary sensitivity values.
ts12<-s1*s2+cov12
ts13<-s1*s3+cov13
ts14<-s1*s4+cov14
ts23<-s2*s3+cov23
ts24<-s2*s4+cov24
ts34<-s3*s4+cov34
ts123<-s1*s2*s3+s1*cov23+s2*cov13+s3*cov12+cov123
```

```
ts124<-s1*s2*s4+s1*cov24+s2*cov14+s4*cov12*cov124
ts134<-s1*s3*s4+s1*cov34+s3*cov14+s4*cov13+cov134
ts234<-s2*s3*s4+s2*cov34+s3*cov14+s4*cov23+cov234
ts1234<-s1*s2*s3*s4+s1*s2*cov34+s1*s3*cov24+s1*s4*cov23+s2*s3*cov14+s2*s4*cov13+s3*s4*cov12+s1*cov234+s2*cov134+s3*cov124+s4*cov123+cov1234
#Sensitivities restricted 0:1.
s12<-max(min(ts12,1),0)
s13<-max(min(ts13,1),0)
s14<-max(min(ts14,1),0)
s23<-max(min(ts23,1),0)
s24<-max(min(ts24,1),0)
s34<-max(min(ts34,1),0)
s123<-max(min(ts123,1),0)
s124<-max(min(ts124,1),0)
s134<-max(min(ts134,1),0)
s234<-max(min(ts234,1),0)
s1234<-max(min(ts1234,1),0)
#Priors.  Beta distributions for sensitivities. Uniform distribution (-1:1) for cov.
s1~dbeta(1,1)
s2~dbeta(1,1)
s3~dbeta(1,1)
s4~dbeta(1,1)
cov12~dunif(-1,1)
cov13~dunif(-1,1)
cov14~dunif(-1,1)
cov23~dunif(-1,1)
cov24~dunif(-1,1)
cov34~dunif(-1,1)
cov123~dunif(-1,1)
cov124~dunif(-1,1)
cov134~dunif(-1,1)
cov234~dunif(-1,1)
cov1234~dunif(-1,1)
}
```

このコードをテキストファイルとしてファイル名model_4_tests_unif.txtで保存してRのパッケージBRugsから読み込んで使用する。

概略を説明すると、感度s1, s2, s3, s4はα=1、β=1のベータ分布、すなわち0〜1までの平坦な分布からサンプリングし、共分散cov12からcov1234までは-1〜1までの平坦な分布からサンプリングした。それぞれの関数はdbeta(1,1)、dunif(-1,1)である。感度については事前情報があり、ベータ分布のα、β値を1ではなく、事前情報に基づいた値を設定することもできる。

これらに基づいて、s12, s13,…,s1234までの感度を上記の式にのっとり共分散で調整した値をいったん計算しts12からts1234に格納し、それらの値が0〜1の範囲を超えた場合に対する制限を加え、s1〜s1234の値を得る。これらの感度の値に基づくベルヌーイ分布から得られたのがデータの値（0または1）として事後分布の値をサンプリングして得るようにする。

また、データはr1[]からr4[]の配列の値として設定し、r12[]はr1[]とr2[]の積、r123[]はr1[], r2[], r3[]の積として計算し、s12, s13,…,s1234までの値に対応させた。r1[]からr4[]の積の値なので、すべてが1の場合1となり、組み合わせた検査の結果がすべて1すなわち陽性の場合の感度を算出することになる。なお、結果が陰性の場合との組み合わせについて共分散調整感度の値を推定する場合は、陰性の場合に1、陽性の場合に0とした列を用いる。

BRugs用のコード、ファイル名with_BRugs_4_tests.Rではcombi=c(1,4,7,10)のように変数combiに元のデータ配列から組み合わせたい列を指定するようにした。この部分を変えることで、元のデータを再読み込みすることなく、図2に示すデータから4つの列を選択して、続けて解析することができる。combi=c(1,4,7,10)であれば、図2に示す1列目、4列目、7列目、10列目（ExcelのカラムA,D,G,J）のデータすなわち、A1、P1、S1、F1のデータを解析することになる。

OpenBUGSでの解析結果は、CSVファイル、PDFファイルとして出力される。BRugs用のコードを以下に示す。なお、Macの場合は、OpenBUGSが対応していないので、Parallels Desktop for MacのようなWindowsをMac上で走らせるプログラムあるいは、Boot CampでWindowsをインストールした上でないと動かすことができない。また、RはMac版もあるが、クリップボード経由でのデータ読み込みはread.delim()の部分をexdat=read.delim(pipe("pbpaste"),header=FALSE,sep="\t")とする。

```
###OpenBUGS operations to get sensitivity of four tests###
##########################################
###To use BRugs and tcltk.
library(BRugs)
library(tcltk)
#-------------
###Select the model text file you want to use.
modelfilpath=tclvalue(tkgetOpenFile(filetypes = "{{Model Text Files} {.txt} }"))
if(!nchar(modelfilpath)){tkmessageBox(message="No file was selected!")}else{tkmessageBox(message=paste("The file selected was", modelfilpath))}
modelfilename=modelfilpath
###Set the working directory where you will have inits text files, and Results folder.
path0=tk_choose.dir(default="",caption="Select a folder to save data files")
```

```
path0=paste(path0,"/",sep="")
setwd(path0)
#Create a folder for results.
resfilpath=paste(path0, "Results", sep="")
if(!dir.exists(resfilpath)){dir.create(resfilpath)}else{print("
Results folder already exists.")}
#------------
#------------
###Read data via clipboard from Excel and set file
names of data, number of cases.
#Set a diagnosis (a disease category) and make file
names.
diag="benign" #<---
datfilename=paste(diag,"_dat.txt",sep="")
#File of data.
nfilename=paste(diag,"_N.txt",sep="")      #File of
case number (N).
#Read the data from Excel via clipboard.
exdat=read.delim("clipboard",header=FALSE,sep="¥t
")     #<--- #After copying the data cells in Excel.
#----------------------------------------------
combi=c(3,6,8,10)      #<--- #The column number
to be selected.#<---
dat=exdat[,combi]
#Get the columns to be analyzed to dat.
comnam=paste(combi[1],combi[2],combi[3],combi[4],
sep="-")      #Make a string of the combinations
used for file names of results.
#Make data to be analyzed.
colnames(dat)=c("r1[]","r2[]","r3[]","r4[]")
#Add column names as the names of variables.
num=length(dat[,1])
#The number of cases.
dat=rbind(dat,c("END","","",""))
#Add "END" to the data.
#Save data files in the directory path0.
write.table(dat,datfilename,quote=FALSE,sep="¥t",ro
w.names=FALSE,col.names=TRUE)
numex=paste("list(N=",num,")",sep="")
write.table(numex,nfilename,quote=FALSE,row.names
=FALSE,col.names=FALSE)
###Create a inits file.
#Set inits values.
initex="list(s1=0.5,s2=0.5,s3=0.5,s4=0.5,cov12=
0.5,cov13=0.5,cov14=0.5,cov23=0.5,cov24=
0.5,cov34=0.5,cov123=0.5,cov124=0.5,cov134=
0.5,cov234=0.5,cov1234=0.5)"
#Save a inits file.
write.table(initex,"inits.txt",quote=FALSE,row.names=
FALSE,col.names=FALSE)
#---
###Read a model file, check the model; read data
file, load data; compile the code;read inits file, set
inits in OpenBUGS.
modelCheck(modelfilename)
setwd(path0)
modelData(datfilename)
modelData(nfilename)
modelCompile(numChains=1)
modelInits("inits.txt")
#modelGenInits()
#Burn-in MCMC, set variables for sampling, and do
MCMC.
modelUpdate(5000)      #<---You can change
iteration number.
samplesSet(c("s1","s2","s3","s4","s12","s13","s14
","s23","s24","s34","s123","s124","s134","s234"
,"s1234","cov12","cov13","cov14","cov23","cov2
4","cov34","cov123","cov124","cov134","cov234
","cov1234"))
dicSet()
modelUpdate(20000)      #<---You can change
iteration number.
#Get stats data and print in the console.
res=samplesStats("*")
print(diag)
print(res)
#---------------------------------
###Save files of the results.
setwd(resfilpath)
#Make file names for stats, density, DIC, History.
resstats=paste(diag,comnam,"Stats.csv",sep="_")
resdensity=paste(diag,comnam,"Density.pdf",sep="_
")
resstatstxt=paste(diag,comnam,"Stats.txt",sep="_")
resdic=paste(diag,comnam,"DIC.txt",sep="_")
reshistory=paste(diag,comnam,"History.pdf",sep="_"
)
#Save stats as a csv file.
write.csv(samplesStats("*"),resstats)
#Save density plots as a PDF file.
pdf(resdensity)
samplesDensity("*")
dev.off()
#Set working directory back to path0.
setwd(path0)
#----------
#----------
#If you want to save other results...
setwd(resfilpath)
#Save stats as a text file.
sink(resstatstxt)
print(samplesStats("*"))
sink()
```

```
#Save deviance data as a text file.
sink(resdic)
print(dicStats())
sink()
#Save history data file.
pdf(reshistroy)
samplesHistory("*")
dev.off()
#----------
#Set working directory back to path0.
setwd(path0)
#----------
#----------
#-----------------------------------
```

Rを起動し、ファイルメニューからwith_BRugs_4_tests.Rのスクリプトを開き、スクリプトを順次実行する。多くの場合は、#If you want to save other results...と記述してある行の1つ上の行までを実行すれば十分であろう。

```
diag="benign"      #<---の部分で疾患名を指定する。
combi=c(3,6,8,10)      #<--- #The column number to be selected.#<---の部分で解析したい列番号を指定する。
exdat=read.delim("clipboard",header=FALSE,sep="¥t")      #<--- #After copying the data cells in Excel.の
```

部分で、Excelで作成した表データから解析対象のデータ部分のみをコピーして、クリップボード経由でデータを変数exdatに格納する。

上記のスクリプトの中でmodelUpdate( )の引数はMCMCの回数の指定である。この部分の実行には時間がかかる。また、samplesSet( )で記録する変数（node）を設定する部分でも実行にやや時間がかかる。

解析結果

OpenBUGSではStatsとして計算値が得られるが、今回はそれをCSVファイルとして保存する。それをExcelで開いたものを図3に示す。

また、OpenBUGSではサンプリングした各変数の分布はDensityとしてプロットされるが、それをPDFファイルとして保存したものを開き、その一部示したのが図4である。

この例では、s1234は0.1319である。すべてのありうる組み合わせについて、解析を繰り返すことで、診断のために必要な結果の組み合わせの共分散で調整された陽性率＝感度の値を95％確信区間とともに得られる。s1234について、4つの診断法が独立しているとみなして、s1×s2×s3×s4を計算すると0.03637となり、かなりの差があることがわかる。

鑑別診断の対象となる疾患ごとに、複数の検査の結

	mean	sd	MC_error	val2.5pc	median	val97.5pc	start	sample
cov12	0.04445	0.07078	0.001331	-0.09155	0.04253	0.1895	5001	20000
cov123	0.02595	0.08467	0.001574	-0.1339	0.02244	0.1982	5001	20000
cov1234	-0.03153	0.2942	0.01456	-0.5612	-0.04562	0.5441	5001	20000
cov124	0.08485	0.5606	0.02759	-0.9303	0.1204	0.9547	5001	20000
cov13	0.02418	0.1027	0.001447	-0.1745	0.0224	0.2273	5001	20000
cov134	-0.00622	0.5756	0.0124	-0.9531	-0.00837	0.9517	5001	20000
cov14	0.03568	0.1081	0.001783	-0.1781	0.03599	0.2433	5001	20000
cov23	0.09247	0.06969	0.001429	-0.03325	0.08864	0.2403	5001	20000
cov234	0.000142	0.08772	0.001846	-0.1651	-0.00275	0.1824	5001	20000
cov24	0.02435	0.06727	0.001077	-0.1077	0.02466	0.1563	5001	20000
cov34	0.01355	0.1053	0.00156	-0.1938	0.01253	0.2209	5001	20000
s1	0.6944	0.07456	0.000995	0.5395	0.698	0.8302	5001	20000
s12	0.1616	0.05772	0.00069	0.06504	0.1563	0.2895	5001	20000
s123	0.1662	0.06119	0.000795	0.06489	0.1601	0.3005	5001	20000
s1234	0.1388	0.05707	0.000458	0.0477	0.1319	0.2695	5001	20000
s124	0.1145	0.0376	0.000557	0.04932	0.1116	0.1961	5001	20000
s13	0.3334	0.07778	0.000601	0.1914	0.3306	0.4945	5001	20000
s134	0.3769	0.3887	0.007901	0	0.2527	1	5001	20000
s14	0.5345	0.07975	0.000883	0.3775	0.535	0.6877	5001	20000
s2	0.1689	0.06131	0.001273	0.06826	0.1624	0.3067	5001	20000
s23	0.1677	0.06203	0.001138	0.06604	0.1608	0.3054	5001	20000
s234	0.1387	0.05671	0.000658	0.04794	0.1319	0.2669	5001	20000
s24	0.1456	0.0501	0.000555	0.05941	0.1418	0.2542	5001	20000
s3	0.4455	0.08235	0.00141	0.2868	0.4443	0.6087	5001	20000
s34	0.3337	0.07863	0.000632	0.1903	0.3309	0.4957	5001	20000
s4	0.7183	0.07345	0.000912	0.5662	0.7222	0.8508	5001	20000

図3　OpenBUGSのMCMCの結果得られた統計値statsをCSVファイルとして保存。
Excelで開いた状態。median列が中央値。通常は中央値を用いる。

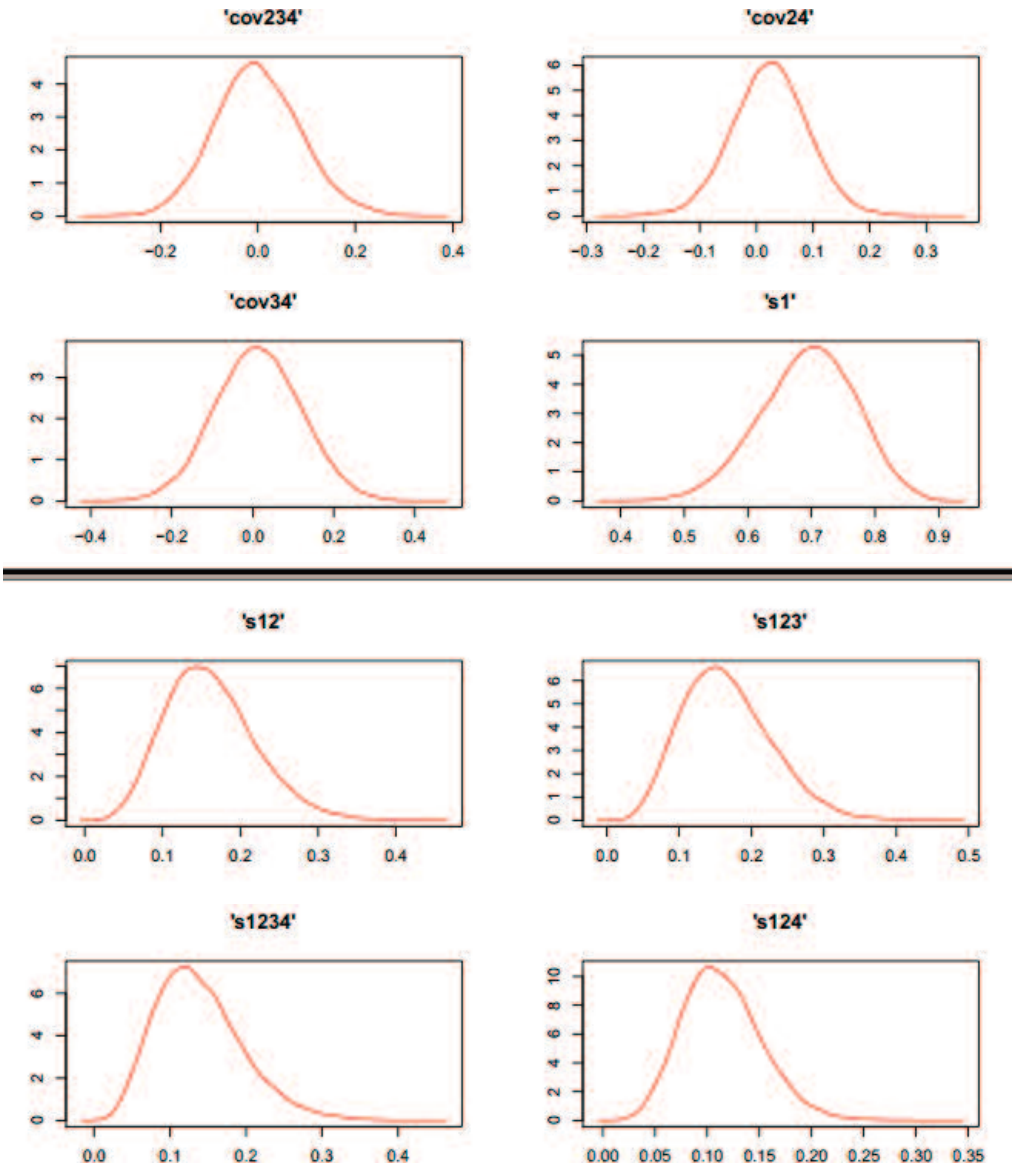


図 4　OpenBGUS でサンプリングされた変数の分布（Density）

果のデータを収集し、それらを今回示したような方法で、疾患ごとに共分散で調整した陽性率＝感度を算出することで、それを用いることにより精度の高い診断が可能になるはずである。

共分散調整感度のデータが得られたら、個々の患者での診断法の結果を入力することで、それぞれの鑑別すべき疾患の事前確率を設定すると、事後確率（陽性的中率）を算出するプログラムを作成することも今後試みるべきであろう。また、MCMC にはPC での実行に時間がかかるため、RあるいはExcelなどで最尤値だけを算出して用いることも考えるべきであろう。特に、症例数が多い、あるいはビッグデータであれば、それで十分な正確度が確保できるはずである。

今回のスクリプトは、http://zanet.biz/med/dl/imic/imic45.zipからダウンロードできる。本稿では、4つの診断法に関するコード、スクリプトを紹介したが、imic45.zip には3つおよび2つの診断法の場合のコード、スクリプトも含まれている。

文献

1) Cochrane TrainingのHandbooks (http://training.cochrane.org/handbooks)から Cochrane Handbook for Diagnostic Test Accuracy を参照。
2) Gardner IA, Stryhn H, Lind P, Collins MT: Conditional dependence between tests affects the diagnosis and surveillance of animal diseases. Prev Vet Med 2000;45:107-22. PMID: 10802336
3) Dendukuri N, Joseph L: Bayesian approaches to modeling the conditional dependence between multiple diagnostic tests. Biometrics 2001;57:158-67. PMID: 11252592
4) Jones G, Johnson WO, Hanson TE, Christensen R: Identifiability of models for multiple diagnostic testing in the absence of a gold standard. Biometrics 2010;66:855-63. PMID: 19764953

Lancet誌の発刊と社会改良家Thomas Wakley（上）

あいみっく＊連　載
論文発表の倫理 ㊵

山崎　茂明
Shigeaki Yamazaki
愛知淑徳大学　名誉教授

1．Lancet誌とは

誌名のLancetは、瀉血用の小型ナイフを示し、19世紀初頭に専門分野として認められてきた外科領域の総合誌として、1823年にThomas Wakley（1795-1862）によりロンドンで創刊された（図1）。今日では、学術雑誌を表す言葉として、journalが一般的であるが、当時の医学雑誌の誌名には、acta、bulletin、proceedings、transactionなど、会の記録を意味する言葉が使用されていた[1]。主な出版母体は著名な病院であり、刊行回数は年刊が多く、迅速な情報や知識の伝達よりも記録性を重視していた。Lancetは、その誌名から見ても個性的なタイトルであり、イギリスの医学・医療界に発生した膿を切開することを目指したものである。当時、医療は適切な規制がなされておらず、質の悪い診療が行われており、偽医者（quack）が広く受容されていた。そのうえ、病院や医学校のポストは開かれておらず、血縁や縁故による採用が一般的であった[2]。

Lancetという誌名が外科医の用いる瀉血用の小刀を示すと同時に、教会の窓のスタイルに「lancet window」があることから、Lancet誌を、世界に開かれた窓として、読み取ろうとする考えも存在している[3]。刊行頻度は週刊であり、記録よりも伝達を重視した「週刊医学新聞」と呼ぶのが適切である。

DNB（Dictionary of National Biography）によれば、創刊者のThomas Wakleyは、西イングランドのデボン州メンベリーの自作農家に、11人兄弟の末っ子として生まれた。グラマースクールに学び、薬種商（apothecary）での徒弟修業をへて、1815年ロンドンへ出て聖トーマス病院と、連合聖トーマス・聖ガイ病院で本格的に学び、1817年王立外科学会の会員（MRCS）になった。そして、1820年に、ロンドンの富豪であるGoodchild家のエリザベスと結婚した[4]。

2．Wakleyの碑銘板（plaque）

ロンドンを歩いていると、ブルーの丸い碑銘板の存在に気がつく。 The London Blue Plaque であり、市内に約900点が設置されている[5]。WakleyのBlue Plaqueは、Lancet発刊初期の住居であったベッドフォード・スクエア（Bedford）の35番に掲げられていた（図2）。碑文には、最初にreformer、次にfounder of the Lancetと記載されていた。このBlue Plaqueの他にも碑銘板はあり、街の変遷や歴史上の人物として顕彰している。Wakleyにしても、生誕の地であるメンベリー（Membury）の教会（図3）、死後に埋葬されたケンゾールグリーン墓地（ロンドン）、そして1845年から1856年に住んだハレフィールド（Harefield）パークの住居にも碑銘が記載されていた[6]。そこに記された肩書や呼称、その順番から、人々がWakleyをどのような領域で活躍した人物として見なしていたのかが読み取れる（表1）。分析を通して言えることは、editorがトップにあげられることはなく、reformer（社会改良家）が2件、coroner（検死官）1件という結果が示された。下院議員(MP: Member of Parliament)を含め、編集者以外の人物像が、碑文には記されていた。産業革命後のイギリス社会の大きな構造変化のなかで、Wakleyが、多様な領域で活動していたことがわかる。特に、社会改良家の呼称は、着目されるべきである。

図1
Thomas Wakley（1795-1862）
（出典：National Library of Medicine, Digital Images）

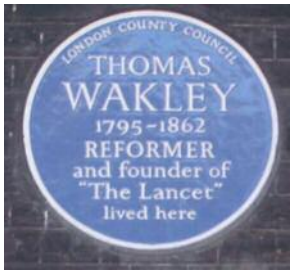


図2
Thomas WakleyのBlue Plaque; 35 Bedford Square, London
（撮影：2004年9月13日）

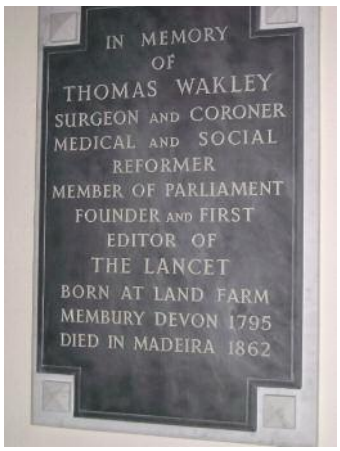


図３　Wakley が受洗した教会
（Parish church of St. the Baptist Membury）に飾られた碑銘版
（2004 年 9 月 11 日：撮影）

表１　碑文に示された呼称・肩書とトップ

場所＼呼称・肩書	reformer	editor	coroner	MP	surgeon
Membury church	○	○	○	○	◎
Kensal Green Cemetery			◎	○	
Harefield Park	◎	○			
Bedford Sq	◎	○			

◎=碑文のトップにあげられた呼称・肩書

3．社会改良家

ビクトリア時代と呼ばれた19世紀のイギリスは、繁栄がもたらされた一方で、その影の部分が露呈されてきた。外科医として社会に寄与する道でなく、議員、検死官、Lancet編集者という仕事を通して、病んだ社会の治療をすることにした。こうした、社会改良家が、さまざまな場所に出現したといえる。

図4を見てもらいたい。ここにあげられた人々に共通するものは何であろうか。経済学のMarx、文学者のDickens、看護のNightingale、そしてWakleyである。19世紀のロンドンを舞台に、階層や分野の違いを超えた「社会改良家」（social reformer）という共通項が見えてくる。

Wakleyは、Lancet誌の発刊に当たり、その2年前の1821年に、改革派ジャーナリストであるWilliam Cobbett（1763-1835）と会い、相談をしている[7]。Cobbettは、1802年にWeekly Political Registerを刊行し、1820年にはEvening Postを日刊で発行していた。彼のWakleyへの助言は、医学・医療の世界を改革するために、「週刊医学新聞」の創刊を勧めるものであった。また、アメリカからも支援と賛同が寄せられていた。1812年にボストンで創刊されたNew England Journal of Medicine and Surgery誌の編集メンバーであるWalter Channing（1786-1876）が、何の予約もなしに大西洋を越えて会いにきていた。1823年5月にロンドンでLancet誌の刊行についてWakleyと話し合い、助言を与えるだけでなく資金援助もなされていた[8]。社会改良家の信条を共有する人々が、国を超えて連携していた。

4．偽医者（quack）

振り返ってみると、2004年頃から19世紀英国の医学ジャーナリズムをテーマに、現地調査を開始してきた[9,10]。調査ノートによれば2004年の9月14日、Wakleyが埋葬されているケンゾールグリーン墓地の地下墓地（カタコーム）での調査を終えた時であった。墓地の案内人から、近くに偽医者のJohn St. John Longの大きな墓があるのを教えてもらった（図5）。Wakleyの批判対象となっていた人物である。忘れられたようなWakleyの暗い地下墓地と比べ、Longの墓の立派さは何を示しているのだろうか[11]。

Longは、1797年アイルランドの貧しい家庭に生ま

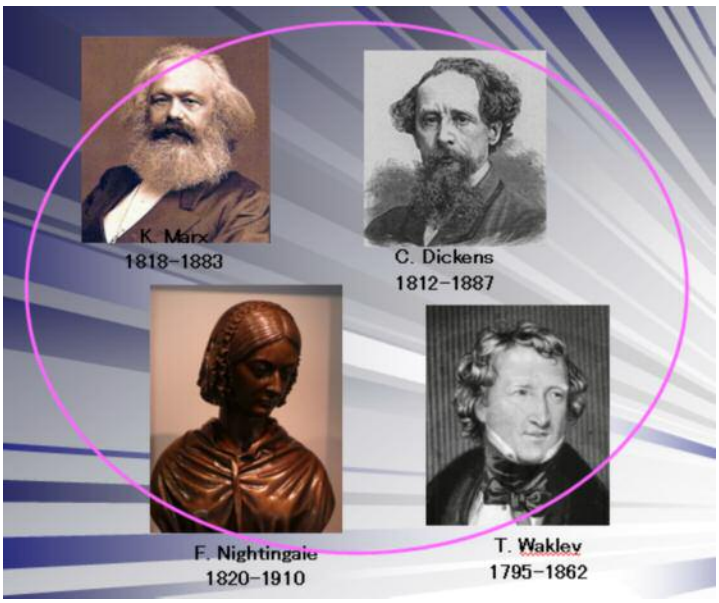


図４　19 世紀イギリスの代表的な Social Reformer

図5　19世紀の偽医者 John St. John Long の墓（ケンゾールグリーン墓地、ロンドン、2004年9月撮影）

れ、肖像画家として働き、1822年にロンドンへやってきた[12,13]。1827年から解剖と塗り薬に関するわずかな知識をもとに、肺結核を専門に治すことのできる救済者であると名乗りをあげ患者を診るようになった。Longの処置は彼の製法による秘薬を吸入させ、さらに患者の背中や胸にすり込むものであった。5日から10日、処置は毎日行われ、炎症と痛みが大きくなることで、結核が患者の体内から消失すると説明していた。痛みには痛みを、熱には熱をというホメオパシー（同種療法）の治療方法と同様な考え方である。しかし、Longの処置で、重篤な感染症が起き死亡させる事例が発生した。結核を病んだ娘と、相談に来た健康な母親とを死にいたらしめたのである。殺人事件として刑事責任を問われたが、Longを賞賛する証言もあり、わずか250ポンドの罰金を請求されたに過ぎなかった。その後、同様な事例を起こしながらも、証拠不十分で無罪となった。

1834年にLong自身が、結核に感染し35歳で死去した。彼は自ら開発した刷り込み治療を拒絶していた。おそらく、刷り込みによる痛みと苦しみに耐えられないことを知っていたからであろう。墓には、治療に成功した患者らによりLongを顕彰する碑銘が掲げられ、葬られたのである。

現代の歴史家によれば、偽医者に対し、quackという言葉の使用を避ける傾向にあるという。unorthodox、irregular practitionerという表記が適切であるとしている。Quackには、アヒルなどがクワッ・クワッと鳴く様子が表現されている。18、19世紀に言及する際、蔑称に近い表現はできるだけ避けることが求められるようになった。当時、公式な医学教育や、規制、免許は確立しておらず、水療法やホメオパシーは、irregular（非正統的医療）だけでなくregular（正統的医療）を標榜する医療者によっても臨床で利用されており、両者に大きな違いが存在しているとは言えない[14]。それだけに、非正統的な医療のすべてを偽物として否定することはできない。

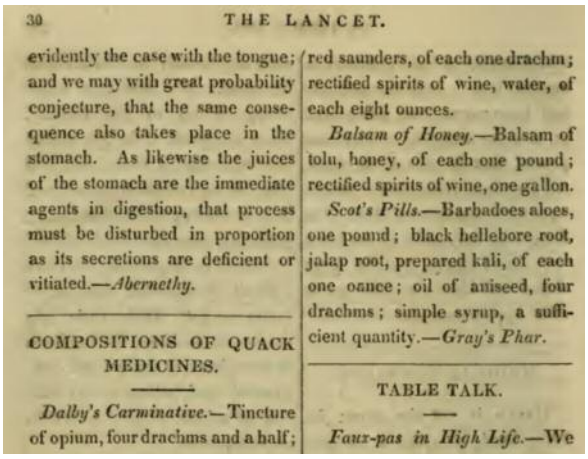
5．Quack薬の成分を伝える

Quack薬の組成と配合「Compositions of quack medicines」というコラム（図6）、1823年10月5日号（Vol.1, no1）から1823年12月28日号（Vol.1, No.13）の間で4回掲載されていた。例えば、Scot's Pillsについて、創刊号に以下のように記載されていた。

Scot's Pills－バルバドスのアロエ1ポンド。黒いクリスマスローズの根、ヤラッパの根、カリウム[化]など各々1オンス。アニスの実（油）少々。十分な量のシロップ。

ここにあげられたquack薬の組成と配合を見ると、誌上でインチキ薬を糾弾するためのコラムではなく、当時使用されていた実際のquack薬の組成と配合を示すことで信頼に結びつけようとした。また、quack薬がすべてにおいて有害であり偽物であるのではなく、貧しい人々が受容できる安価な薬物とみなし、成分を明らかにすることで、薬効や安全性の評価につなげられると考えたのではないだろうか。今日のLancetも薬剤情報（副作用）の掲載に力を入れていることと関連している。

謝辞と文献・資料は、次号にまとめて掲載する。



30　THE LANCET.

evidently the case with the tongue; and we may with great probability conjecture, that the same consequence also takes place in the stomach. As likewise the juices of the stomach are the immediate agents in digestion, that process must be disturbed in proportion as its secretions are deficient or vitiated.—*Abernethy.*

COMPOSITIONS OF QUACK MEDICINES.

Dalby's Carminative.—Tincture of opium, four drachms and a half; red saunders, of each one drachm; rectified spirits of wine, water, of each eight ounces.

Balsam of Honey.—Balsam of tolu, honey, of each one pound; rectified spirits of wine, one gallon.

Scot's Pills.—Barbadoes aloes, one pound; black hellebore root, jalap root, prepared kali, of each one ounce; oil of aniseed, four drachms; simple syrup, a sufficient quantity.—*Gray's Phar.*

TABLE TALK.

Faux-pas in High Life.—We

図6　Quack薬の組成を示すコラム記事（出典：Lancet 1823;1(1),p.30）

この人 この研究

Yuka Iwasaki

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。

岩崎 由香 先生　いわさき　ゆか先生

Profile

現職
慶應義塾大学医学部分子生物学教室 専任講師

経歴
2006年3月　慶應義塾大学環境情報学部　卒業
2008年3月　慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科修士課程　修了
2008年4月-2011年3月
日本学術振興会特別研究員（DC1）
2009年1月-2010年12月
Max Planck Institute of Immunobiology and Epigenetics,
Visiting Ph.D. Student
2011年3月　慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科後期博士課程　修了
博士（学術）取得
2011年4月-2012年7月
慶應義塾大学医学部分子生物学教室　特任助教
2012年8月-2016年7月
慶應義塾大学医学部分子生物学教室　助教
2016年8月-　慶應義塾大学医学部分子生物学教室　専任講師（現職）

小さなRNAの作られ方と働き方

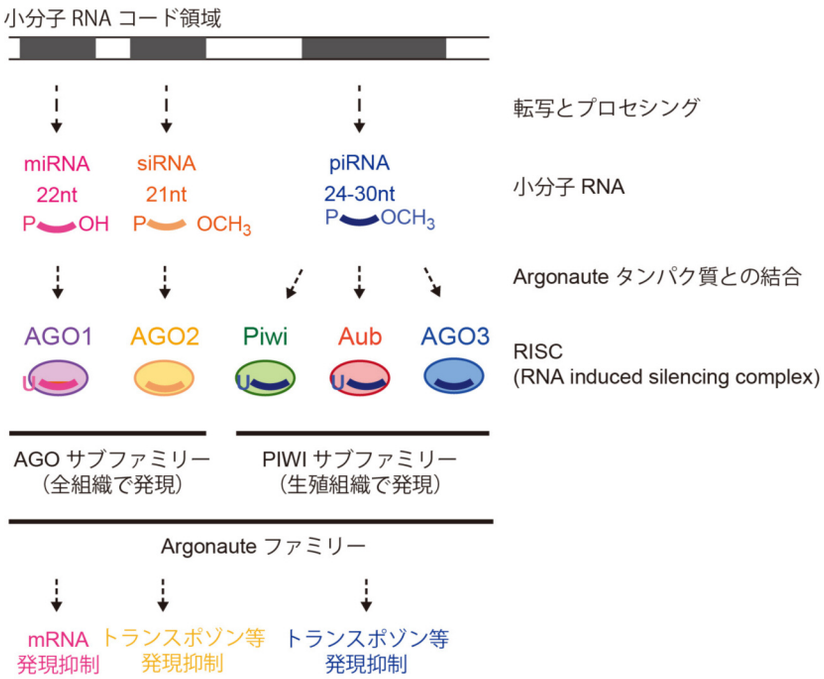
小さなRNAによる大きな働き

この文章を読んで下さっている方のなかにも、実験系研究者であれば、RNAiノックダウン実験を研究に取り入れている方も多いのではないかと思います。「RNAサイレンシング」と呼ばれる、20-30塩基長ほどの小分子RNAを介した遺伝子発現抑制機構が、植物からヒトまで広範な生物種において、発生・分化・疾患等の様々な生命現象の根幹的な調節機構として機能することが明らかとなってきました。miRNA・siRNA・piRNAからなる小分子RNAは、いずれも自身と相補的な塩基配列をもつ遺伝子を標的として、その発現を抑制します（図1）。私は、これら小分子RNAがどのように生命システムに寄与するかを、小分子RNAの作られ方および働き方の理解を通して明らかにするべく、生化学および生命情報学的なアプローチを用いてこれまで研究を進めてきました。

microRNAによる遺伝子発現の抑制

私が研究をスタートしたのは、慶應義塾大学の環境情報学部でした。学部1年生から研究室に入ることが出来るという珍しいカリキュラムで、研究テーマも好きなことを自由にやって良い、という研究室でした。これは、研究室のリーダーである冨田勝先生が「サイエンスは究極の遊びだ」と言い、自分が面白いと思える研究をするべきだという姿勢を大切にしていたからかと思います。そんななか、RNA研究グループを率いていた金井昭夫先生の元で、小分子RNAの一種であるmicroRNA（miRNA）に興味をもったというのが出会いとなり、現在まで小分子RNA研究を続けています。

私が研究室で初めに取り組んだ研究テーマは、miRNAがどのような遺伝子群を標的として制御するかを情報学的に予測するというものでした。生体におけるmiRNAの機能的役割を明らかにするうえで、miRNAはその標的遺伝子を自身の配列との部分的な相補性をもって認識することから、情報学的なmiRNA標的遺伝子予測は有効なアプローチになります。ゲノム配列解析を通して、個体発生やウイルス感染など、様々な生命現象にmiRNAが関与する可能性を見出しました（Watanabe et al. Gene. 2006; Watanabe et al. FEBS Lett. 2007; Watanabe et al. PTPS. 2008）。その一方で、実際に生物を使って予測結果を検証していきたいとも考えるようになりました。そこで博士課程では、ドイツのMax Planck Institute of Immunobiology and Epigeneticsに約2年間研究生として留学し、実験的アプローチによる研究を行いました。マウスや培養



Iwasaki et al. Annu Rev Biochem. 2015 より改変

図 1　ショウジョウバエにおける小分子 RNA

細胞を用いた解析を進めることで、細胞周期再侵入というイベントにおいて、miRNAの発現パターンが大きく変わること、並びにこのmiRNAの発現パターンの違いをXpo5と呼ばれるmiRNAの核外輸送因子が制御していることを示しました。さらに、マイクロアレイやプロテオーム解析データを情報学的に解析し、miRNAの発現パターンの変化が細胞周期再進入時の遺伝子発現変化をどのように制御するかを明らかにしました（Iwasaki et al. RNA. 2013）。現在の研究室でも、霊長類モデル生物であるコモンマーモセットを対象として、精巣においてどのようなmiRNAが発現しているかを同定する研究などを進めています（Hirano and Iwasaki et al. RNA. 2014）。

トランスポゾンを抑制する小分子RNA

大学院でmiRNAを対象とした研究を進めていたさなか、小分子RNAの研究者として世界的に有名な塩見春彦先生と塩見美喜子先生が慶應義塾大学の医学部分子生物学教室に赴任されました。学会などでいつも魅力的な研究発表をされている先生が同じ大学にやってきたということもきっかけで、学位取得後は慶應義塾大学医学部の塩見研究室で小分子RNA研究を続けたいと思い、実際に、学位取得後から同研究室に参加して研究を続けています（図2）。

塩見研究室では、小分子RNAのなかでも特にPIWI-interacting RNA（piRNA）に着目して研究を進めています。piRNAは先に紹介したmiRNAとは異なり、その発現は生殖組織特異的であり、トランスポゾンが主な標的遺伝子です。トランスポゾンは自身のコピー数をどんどん増やしてしまう「利己的な遺伝子」として知られていますが、その発現や転移が生体にとってどのような意味をもつかについては不明な点が多く残されています。piRNAによるトランスポゾンの制御が破綻することで不妊という表現系が現れることからも、piRNAは生体内で必要不可欠な働きをしていることが考えられます。その一方で、発現が生殖組織特異的であることから、piRNAは他の小分子RNAと比較しても生合成や遺伝子発現抑制機構に関する研究が難しいのです。

まず、piRNAがどのように作られるかという部分に着目し、piRNA生合成系に関与する複数のタンパク質の詳細な生化学解析を行いました。一例としては、Krimperと呼ばれるタンパク質が標的トランスポゾンと相補的なpiRNAを効率的に産生する上で必須な役割を果たすことを解明しました（Sato and Iwasaki et al. Mol Cell. 2015など）。さらに、piRNAの働き方について、他の小分子RNAとは特に異なり核に局在して転写レベルで遺伝子発現を抑制するタイプのpiRNAに着目し、解析を進めてきました。核内のpiRNAがリンカーヒストンであるH1と複合体を形成することを生化学的に示し、その知見を元にエピゲノム解析を行うことで、piRNAによる遺伝子発現制御の実体がクロマチンの凝集の促進であることを示しました（Iwasaki et al. Mol Cell. 2016など）。

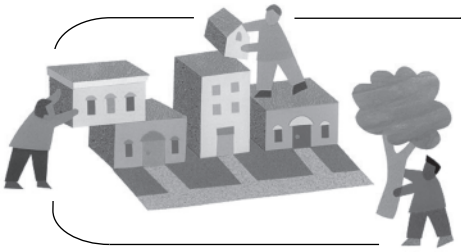
今後も、生化学的および生命情報学的なアプローチを組み合わせながら、生命現象の根幹で働く小分子RNAの生合成および機能を明らかにしていきたいと考えています。

図2　慶應義塾大学医学部分子生物学教室（塩見研究室）集合写真

サステイナブルな研究活動

私はこれまで研究を続ける過程で、沢山の方々にサポートして頂きました。先に挙げた論文を執筆する上でも、ラボメンバーとのディスカッションはもちろんのこと、異なるラボの方々との共同研究や学会・領域会議などでのアドバイスが研究の発展の礎になってきました。自身の経験からも、周囲をみていて感じることからも、オープンに情報交換をすることが出来るというのは大きな強みだと思っています。とはいえ、私自身も元々はとても人見知りで、勉強にしても研究にしても出来るだけ一人で全てやりたい「真面目」タイプでしたが、途中で自分に出来ることの少なさを認めざるを得なくなりました。そこで、周囲に助けてもらいながら出来ることを地道に増やし、自身の出来ることで誰かが困っていたら協力する、という方向性に切り替えていきました。その結果、すこし楽になりつつも、以前よりも良い研究ができるようになったような気がします。実際に、自身が中心となって進めてきたプロジェクトをより良いものにしていくために周りとのコラボレーションが必要不可欠であったということもありますし、色々なプロジェクトに関わらせていただいてきた経験が生きて、自身の研究テーマを効率的に進めることが出来たとも感じています。研究しているとなかなかうまくいかないことも多いですが、そんななかでも挫けずなんとか進めていくためには、自分の力だけでパーフェクトを追求しない姿勢も大切なのかもしれないと学びました。

2017年の日本RNA学会年会において、男女共同参画委員としてランチョンセミナーをオーガナイズさせて頂いた経験からも、似たようなことを感じました。「若手PI（Principal Investigator）」に焦点をあてたセミナーでは、女性の若手PIが少ないという点も話題になり、様々な視点から女性研究者を応援するようなディスカッションも盛り上がりました。とくに「女性PIは完璧なひとが多すぎる、少し弱点があるような女性PIも見てみたい」というコメントが印象的でした。もちろん、研究者やPIになりたくない方が無理に研究することはないと思いますが、研究を続けることに対するハードルが実際よりも高く誤解されてしまっているがために研究者を諦めてしまうような優秀な方がいるとしたら、それは残念なことだなと思います。男女問わず言えることだと思いますが、完璧でなくてもなんとかやっていけるというようなスタンスで研究を続けるのも良いのではないか、とこの経験からも感じています。今後も沢山の方々との出会いやコラボレーションを大切にしながら、面白い研究が出来るように精進したいと思います。



IMIC 回想・・・財団創設時からの思い出 ⑥

高田　宜美

昭和から平成に年号が変更し、平成３年６月に（1991年）に慶應からの出向者の阿部弘一常務から佐藤孝常務に変更となりました。これまで数年に1度は事務所の引越をしていましたので、またかと最初は思いましたが、再び、総務部門を四谷曙橋ビルから大京町の野口ハウスに戻し、その時に斜め向かいの内藤町ビルを賃借し千駄ヶ谷の松栄ビルも引き払いました。その措置により事務所は野口ハウスと内藤町ビルの2か所となり信号を渡るだけの距離で行き来も格段に良くなりました。野口ハウスは野口記念館に隣接するマンションでしたが、福島の猪苗代の野口記念館に統合され、IMIC設立時に登記した306号室も今は姿を変えて新しいマンションが建っています。

業務も順調に推移していた平成5年（1993年）2月中旬の頃、筆者は野口ハウスの会議室で部課長会議に出席しておりました。会議中、外線からの緊急電話がかかってきました。その頃、文献調達業務の大手ユーザー会社であったS社のT部長さんからの連絡でした。「よく聞いてね。大変なことになるから」とまず言われました。続いて、製薬協（日本製薬工業協会）の公正取引（現在は企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン）、特に医薬品の適正使用のための情報提供・収集についての製薬企業倫理綱領、医療用医薬品プロモーションコードを作成し平成5年4月から運用されることになること、弊社もその規定により3月までは現状のままで発注、申込みするが、4月1日以降は極端に少なくなるのでそのつもりでいて下さいとのことでした。筆者は製薬協の動きはおよそ察知しておりましたが、4月から完全に実施されるとは思ってはおりませんでした。2月は1年の内でも最も文献複写の申込件数が多い月でしたので、アルバイトを通常より多く採用していた矢先のことでした。会議中でしたが出席者にその電話内容を伝えると殆どの管理職が一過性のもので2，3か月後には朝令暮改で元に戻るから心配するほどのことはないのではという判断でした。

電話の内容が事実であればIMICの収入の根幹を揺るがす大変なことになると思い、会議終了後、あちこちの賛助会員会社の担当者とも連絡を取りました。まだその段階で機密事項だったせいか言葉を濁す人も多かったのですが、直観で今回の公正取引の取り決めは現場レベルのものとは違って製薬会社のトップレベルも関わった厳しいものと判断せざるを得ないと確信いたしました。その頃はネット上でも○○社のMRはドクターのためにこんなことまでしているとの具体的な記事の書き込みも日々、多数ありました。すでに平成5年の予算書はできていましたが、資料部関係の収入は3分の1の3億ぐらいになると推定し、人件費その他の支出も3分の1になるよう作成し直しました。一番辛かったのは採用したばかりのアルバイトに辞めてもらうことでした。この判断が間違っていれば今後の文献調達業務に大きな混乱を招くかもしれないとの危惧も感じていましたが、アルバイトを集めて謝罪し、ほとんどのアルバイトに辞めてもらうことに同意してもらいました。想像したほどには混乱はありませんでしたが、中にはアパートの家賃を払うため4月1か月だけは雇用してほしいと言ったアルバイトもおり、個別の事情も考慮しました。4月に入り、複写件数、文献調査の申込件数も極端に落ち込み、今回の製薬協の措置は従来の申し合わせとは違いかなり厳しいものと実感いたしました。アルバイトの次に長く勤めていた嘱託にも説明し数人の方に希望退職をお願いしました。人事を扱う総務部門はあまり理解できていなかったようですが、4月以降の申し込み状況をみてようやく認識し希望退職を募集することを決定していました。製薬会社の医薬情報担当者MRは自社製品の薬の情報提供や情報収集を中心とする営業となり従来の販売促進や一般的な情報収集の営業ではなくなり、また大学病院に勤務する医師とのアポも取り難くなっていました。慶應病院でも1階のエレベータ脇に多くのMRが思案にくれて立っている光景をよくみました。その結果、多くのMRが時間を持て余してしまうこともあったようです。「ルノアール症候群」とも言われていましたが、喫茶店で時間調整していたMRが多くいたことが話題となりました。急に状況が変わってしまい、野口ハウス103号室の窓口に申込にくるMR同士も他社の取り組み方が気になるようで、「今日の申込は自社製品のこの薬品のための情報収集だ」と互いに言い合っていました。申込書に薬品名の記載欄があったと思います。

ほぼ予定していた人員整理も終わろうとしていた折、筆者がいた内藤町ビルのデスクに一本の英語での電話がありました。外資系のヘッドハンティング会社からの電話で、IMICの状況を知っている外資系の関連会社の方からの推薦がきているので一度会いたいとのことでした。筆者もこれだけ多くの人に退職してもら

ったので一段落ついたら退職することも視野に入っていましたので、麹町の高層ビルにあったヘッドハンティングの会社へとりあえず行ってみました。面白半分、ヘッドハンティングの会社はどんなところなのだろうという興味もありました。アメリカのある学術情報関係の会社が東京かアジア地区（シンガポールか香港など）に新事務所を創設することを検討しているので、受ける気はあるか、希望給与、条件などを聞きたいと言われました。突然のことで英語だけの説明ではうまく聞き出せないことも多くありましたので、長年、エルゼビアの日本支社長をされていた、深田さんと津田先生に相談してみました。深田さんは「外資系の会社に就職する場合は弁護士をつけて最初の段階で詳細な条件設定が必要だよ、例えば給与以外の詳細な条件、年に数回の本社への訪問、トレーニング中の給与の条件などを一つ一つ希望を言っておくこと」、津田さんは「充分IMICでやってきたから、ここらで変ってみるのも一つの手だな」と教示されました。しばらくしてからもう少し詳細を知りたいと2回目のインタービューに行きました。充分IMICで苦労したのだからとの津田さんの言葉は大変ありがたく具体的に話を進めてみようかと考えながら最終の結論を出さずにIMICに戻ると、まるで再就職を検討していることを見抜かれたように、佐藤常務から呼び出しがかかっていました。「資料部関係、資料収集部門を全部任せたいので頑張ってもらいたい」と言われてしまい、IMICでもう少し頑張るしかないのだと思い、再就職の件は止めようとこの時に決断しました。IMIC設立以来2度に亘る経営危機の時にめぐり合わせか常に関わっているのは何故だろうと考えておりました。某部長は「そんなにがんばらなくでも来年の春にはIMICは整理団体となって数人の総務関係の担当者だけが残っているだけだよ、その時のメンバーは慶應出身者だけとなるだろう、5，6人もいれば大丈夫」との発言に反発したせいかもしれません。この1年はプライベートなことはすべて犠牲にし、必死に夜間の複写業務の受付状態を見届けるまで勤務し疲労困憊状態が続きました。

IMICはこのような製薬協の決定に対し、その上部機関の日薬連（日本製薬団体連合会）とも協議し、IMICの賛助会員である製薬協加盟の主だった会社に寄付金を募ることになりました。理事長、常務理事と管理職がペアで各会社を訪問し趣旨説明を行い筆者も数社訪問いたしました。財団設立時の苦境に続き2回目の経営危機でしたが、今回は日薬連、製薬協からも事前に説明がなされていたせいか、一定の寄付金を得ることができました。各賛助会員の暖かいご支援と残った複写関係の優秀な職員、嘱託、SA（アルバイトの一段上の職責）の努力もあり、1年で何とか危機を乗り越えられました。特に夜間業務は記憶に間違いなければ7人か8人で効率よく処理されました。筆者の好きな言葉「為せば成る為さねば成らぬ何事も」を正に実感した1年間でした。

少し、遡りますが、慶應義塾の湘南藤沢キャンパス（SFC）が開設され、平成2年（1990年）に総合政策学部、環境情報学部が誕生していました。佐藤常務はSFCとIMICが何らかの関係を作れないかと考えられ、藤沢キャンパスを見学する機会を設定してもらいました。世間的にも注目度が高かったキャンパスで、今では当たり前になっていますが、学生たちがパソコンで処理している様を見て大変驚きました。このような光景を見て時代が大きく変わりつつあることを認識できました。IMICでもパソコン導入、メールアドレスの取得に向けて進んでいきました。平成3年（1991年）に「学会・医学会情報データベース」の構築を開始、平成5年（1993年）に「医薬学術文献速報・データベース」の作成開始、翌平成6年（1994年）には「国内医薬品副作用情報サービス（SELIMIC）」の開始と次々と会員に対し新業務が立ち上がっていました。これらは現在も継続されているようで懐かしく立ち上げ時の話し合いを思い出します。この頃に佐藤常務から少し休暇をとってリフレッシュしたらどうかと有り難いお言葉をいただき、ワシントンで開催された7th ICML及びMLAに出席し、気持ちを新たにすることが出来ました。

一方、社会的な事件は平成6年6月27日（1994年）に松本市でオウム真理教による神経ガスサリンの散布事件、続いて平成7年3月20日（1995年）に地下鉄駅構内や車両でサリンを撒く同時多発テロが発生しました。当日、営業に出ていた職員の家族から何回か「うちの息子は大丈夫でしょうか？外回りをしていると聞いているので」との連絡をもらったことは忘れられません。その息子さんとは今は総務部長として活躍されている秋本さんです。幸い、だれも地下鉄丸ノ内線、日比谷線、千代田線には乗り合わせておらずほっとしたことを思い出します。

一大危機を乗り越え、佐藤常務は慶應義塾に戻り、平成6年11月1日付（1994年）で谷戸祥晃氏が常務として出向されました。前佐藤常務の「今度の常務はIMICを新しい方向に転換できるやり手の常務だから新しい方向に進めるよ」とのお言葉通り谷戸常務は大変意欲的に運営されました。まず、事務所の統合でした。かつて信濃町の医学部の敷地内には食研（食養研究所）があり、IMIC設立当初はよく教授室を訪問したことがあります。食研は平成2年に閉鎖されたようですが、その跡地に新しく「信濃町煉瓦館」が建設されるので事務所の統合を図るため移転を検討したいということで、谷戸常務は管理職数名にその是非を文章で問いました。総務は家賃が高いことから難色を示しましたが、筆者は信濃町駅前で慶應病院や医学部にも隣接していること、利用者や職員にとっても交通の便も良いことから経費とは別にメリットは絶大と思われることから大賛成しました。谷戸常務としてはすでに決断されていて形式的なステップだったと思います。完成間際の5月頃に駐車場脇の入口からスリッパに履き替えて2階部分を見に行き、全員で同じビルで仕事ができる

信濃町煉瓦館へ移転した頃の煉瓦館と周囲の様子（1995 年）

ようになる日が来るのだと実感しました。平成7年（1995年）6月に信濃町煉瓦館に移転いたしました。設立から20年以上もあちこちに分散していた事務所が1か所に集約されることになりました。設立後にいつか自社ビルを持とうと皆で夢みて模型図を作った人もいました。その時は現在の信濃町メディアセンターとワックスマン財団と結び上階にIMIC事務所を建設し、メディアセンターとの行き来を便利にするような計画でしたが、どこにも、だれにも認められていた訳ではありませんでした。煉瓦館に移り、役員、管理職、職員、アルバイトなど全員が2階の同じ部屋で顔を合わせることができコミュニケーションも良好となっていきました。慶應義塾と第一生命が発注し、清水建設が設計したこのビルの表側は韓国産の煉瓦の壁で丸くくり抜かれており、最初の頃は珍しいデザインでしたので多くの道行く人がカメラに収めていました。今では信濃町駅付近の見慣れた光景となって溶け込んでしまっていますが。

谷戸常務は女性管理職の登用が必要だと判断し、平成9年8月末（1997年）に伊豆の慶應義塾の施設を利用し、一泊の合宿を行いました。初日は管理職候補だった友光、田中、茂木、宇山、大久保さんらが出席し管理職となった場合の義務や目標設定などについて活発な討論がありましたが、その翌日はダイアナ王妃の交通事故による不慮の死（1997年8月31日）についてのテレビ報道があり、全員テレビに釘付けとなってしまい議論は進まなかったのを思い出します。36歳の若さで亡くなった王妃の没後20年ということで昨年夏に報道各局がその死の特集を組んでいましたが、20年も前のことだったかと研修会のことを強烈に思い出しました。合宿に参加した女性たちも部長級に昇格しましたが今は全員退職し、内、二人（大久保、茂木さん）は故人となってしまいました。

煉瓦館移転前夜の野口ハウスにて 資料サービス課夜間担当の様子（1995 年）
左から現在の秋本総務部長と加藤常務理事

あいみっくぽえとりい

詩とイラストによるコラボレーションをお届けします。

牝雞

三好達治

この庭の叔母さんたち　牝鶏（めんどり）の艦隊は樹の間を来て
私の窓の下で　彼女らは砂を浴びる
やがてその黄塵（くわうぢん）が　私の額に流れてくる　なるほど……と私はうなづく
ははあん　今年の春は　この辺から始まるな

『南窗集』より

絵 H.M.

編集後記

■半世紀生きた記念に昨年12月にホノルルマラソンを走ってみました。ちょうど1年前の今頃からジム通いとランニングを続け準備をしていましたが、マラソン当日は気づいたら完走していました。期待していた感動が得られずちっとも楽しくなかったので、一時期はもうやめようかと思っていたのですが、あと1回だけ走ってみようと思い5月の連休にバンクーバーマラソンに参加。すると…あまりの風景の素晴らしさに感無量！走り続けていてよかった！！来年はどの国のマラソン大会にチャレンジしようか早速検討し始めています。（SNM48）

■前号から詩とイラストのコラボが始まりました。今号からシリーズ「AIと医療」、今年度中には別の新シリーズも始まり、本誌も変わりつつあります。少しずつ変わっても連綿と続いていくその様は細胞が入れ代わりつつ生きながらえる生命のよう。IMICの組織自体も少しずつ人が入れ替わり2022年には50周年を迎えます。半世紀を経たIMICはその時どんな組織になっているでしょう？（安全性の母）

■上野動物園の赤ちゃんパンダ、シャンシャンを見に行ってきました。開園30分前に着いたのに、既にたくさんの人が並んでいてびっくりしましたが、シャンシャンの観覧整理券をゲットすることができました。もうすぐ1歳になりますが、お母さんと比べるとまだまだ小さくて本当に可愛らしかったです。お母さんは座ってひたすら竹を食べていましたが、シャンシャンはおてんばで木に登ったり、よく動き回っていました。シャンシャンの生後2日目、10日目のぬいぐるみが大人気らしいです。見た目、体重まで忠実に再現されていて、私も欲しかったのですが品切れでした。動物園に行ったのは久しぶりでしたが、シャンシャンにも会えてとても癒された一日でした。（ぴょん）

■今年の冬はインフルエンザが大流行でしたが、私も初めて感染し、久々に高熱で寝込むこととなりました。予防対策も比較的していたつもりでしたし、普段から風邪も引きづらい体質で健康には自信があったため、感染したこと自体かなりショックでした。さらに家族も時期をずらして次々と感染し、その看病疲れもあったのか、治った後も体調が優れない日々がしばらく続きました。暖かくなった頃にようやく通常の状態に戻ったように思います。今回のことは、健康だから大丈夫だという過信は禁物と良い教訓になりました。（しまこ）

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