あいみっく

39(3) 2018

CONTENTS

Editorial

2020年東京オリンピックと
Mass Gathering Medicine …… 坂本 哲也 49 （1）

医学統計学シリーズ　第46回
RとOpenBUGSによる診断法の
ベイジアンメタアナリシスからForest plot作成まで …… 森實 敏夫 54 （6）

連載　論文発表の倫理 ㊶
Lancet誌の発刊と社会改良家Thomas Wakley（下）…… 山崎 茂明 70（22）

「この人・この研究」
第39回　佐々木　浩先生 …… 73（25）

特集　財団創設時からの思い出 ⑦ …… 高田 宜美 77（29）

※ 久木田 水生先生の論文は、冊子には掲載しておりますが、著者の意向によりホームページには掲載しておりません。その為、頁数が飛んでおりますことご了承ください。

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

平成 29 年度　財団の活動記録

平成 29 年

5月　平成29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29年度個人情報保護に関する定期教育（全職員対象）

平成29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 ～臨床試験から見た製薬メーカーの倫理観：非劣性試験を通して見えてくるもの～」

平成29年度第1回定例理事会開催

平成29年度定時評議員会開催

7月　平成29年度情報セキュリティに関する定期教育（全職員対象）

IMIC ビアパーティ開催（会場：TO THE HERBS市ヶ谷店）

8月　平成29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ベーシック講座　レベルアップを目指した基礎習得と検索実践 ～業務に活用できるスキルを学ぶ～」

10月　平成29年度メンタルヘルス研修（全職員対象）

11月　平成29年度 第3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・ジャパン代表）
「メディカルライティング講座2017 ～論理的思考から始まるライティングの基礎～」

信濃町煉瓦館防災訓練

12月　IMIC 忘年会開催（会場：明治記念館）

平成 30 年

2月　平成29年度IMIC ユーザー会開催（会場：明治記念館）

3月　平成29年度 第4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 Ⅲ～」

平成29年度第2回定例理事会開催

平成29年度臨時評議員会開催

表紙写真（撮影：山口健治）

オレンジ色で一番好きなのは、初代iBookタンジェリンの透きとおったオレンジ色。まだ、押入れの奥に眠っているはず。

あいみっく　Vol.39-3

発行日　2018 年 9 月 10 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

2020年東京オリンピックと Mass Gathering Medicine

帝京大学医学部救急医学講座 主任教授
坂本 哲也

2020年東京オリンピック・パラリンピック競技大会（2020年東京オリンピック）開催まで2年を切り、わが国でもMass Gathering Medicineへの関心が高まっている。Mass Gatheringとは同じ目的で、一定期間、限定された場所に多数の人が集まることである。何人以上の場合をMass Gatheringと呼ぶかについては国や組織により様々であるが、わが国では1,000人以上と定義されている。スポーツイベントでは、群衆1,000人当たり1.6人の傷病者、0.0017人の心肺停止が発生すると言われている。2020年東京オリンピックでは、延べ1,000万人以上の観客数が見込まれているので、16,000人の傷病者、17人の心肺停止が発生する可能性があることになる。

オリンピックのような巨大なスポーツイベントに限らず、日常的に開催されるコンサート、お祭りや花火大会などでも、多数の傷病者が同時に発生すると対応が遅れる可能性がある。高温多湿による熱中症や落雷による電撃傷などの自然現象、転倒による群衆なだれなどの人為的事故、偶発的な火災や爆発事故など様々な原因で生じ得るが、特にテロリズムの場合には、救助者の安全確保を含めて極めて困難な状況となる。

Mass Gathering Medicineは多数傷病者を取り扱う点で災害医療との類似性があるが、開催される場所と時間が決まっているので事前に十分な準備をできる点が異なっている。わが国では2002年の日韓サッカーワールドカップで始めて組織的にMass Gatheringへの対応が行われたが、2013年のボストンマラソン爆弾テロ事件のような事態への準備は未だ不十分と言わざるを得ない。

Mass Gatheringに対する救急医療体制を整備するためには、医療責任者がイベントの計画段階から参画して、イベントの持つリスク因子を抽出し、医学的見地から監督することが重要である。想定されるリスクへの対応マニュアルを策定し、これに基づいた訓練で検証し、現場に周知することが求められる。また、大きなイベントでは、医療チームが救護所で活動するだけでなく、医療責任者が本部で主催者、消防、警察等の現場責任者と同席して情報を共有し、不測の事態に備えるべきである。

欧米ではMass Gathering に対して科学的な分析が行われ、それに基づいた組織的な救急医療体制が構築されてきた。わが国でも、救急医療、災害医療に関係する22の学術団体が学術連合体（コンソーシアム）を結成し、2020年東京オリンピックの組織委員会とも密接に連携を取り、積極的に学術的な提言を発信し始めている（http://2020ac.com/index.html）。この取り組みが契機となり、わが国でもMass Gathering Medicineについてのデータが集積・分析され、将来へのレガシーとなることを期待する。

RとOpenBUGSによる診断法のベイジアンメタアナリシスからForest plot作成まで

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

本シリーズの第25回で診断法のベイジアンメタアナリシスについて、第26回では参照基準が不完全な場合の診断法のメタアナリシスについて述べた。その際には、Dendukuri Nら[1]の報告したベイジアンモデル[2]を用い、OpenBUGS[3]でコードを直接実行するか、R用のパッケージであるBRugs[4]からOpenBUGS用のコードを実行させ、その結果をOpenBUGSで表示させた。また、Hierarchical Summary Receiver Operating Characteristic (HSROC)曲線の描画は、Schiller I and Dendukuri Nが作成したRスクリプト[2]を用いて行った。

メタアナリシスの結果をForest plotとして表示することが一般的であるが、OpenBUGSではForest plotを作成する機能はない。今回、BRugsを介してOpenBUGSとデータをやり取りし、ベイジアンメタアナリシスを実行し、その結果からRのパッケージであるforestplot[5]を用いてForest plotを作成し、それをJPEG形式のファイルとして保存するまでのスクリプト作成した。

解析データの準備

診断精度研究Diagnostic test accuracy (DTA) studyでは参照基準T2が陽性で疾患ありと診断された群でインデックス診断法T1が陽性となった人数TP、陰性となった人数FN、さらに参照基準でT2が陰性で疾患なしと診断された群でインデックス診断法T1が陽性となった人数FP、陰性となった人数TNが得られる。これらの研究対象者は、疾患なしと診断された群も含め、臨床的にある共通の症状を示した者であり、いわゆる“Single-gate study”に基づくデータが解析対象となる。ここでTP, FN, FP, TNの人数が正しいためには、参照基準T2の感度・特異度が1.0（100%）であることが前提となる。

Microsoft Excelで一行に一つの研究の研究ID、TP、FP、FN、TN、参照基準のデータを入力し、メタアナリシスを行いたい研究の数分入力する（図1）。ここでは、Dendukuri Nのウェブサイトで提供されているデータ（ファイル名databinax.txt）の内容をそのまま用いている。ラベル名はnames、TP、FP、FN、TN、ref_stdとしてある。DTA研究のメタアナリシスのRパッケージであるmada[6]を用いてHSROC解析を行う場合、namesからTNまでのデータをそのまま用いることができるが、今回はmadaについては触れない。

	A	B	C	D	E	F
1	names	TP	FP	FN	TN	ref_std
2	Study 1	55	81	23	224	1
3	Study 2	48	30	11	179	1
4	Study 3	11	24	5	118	1
5	Study 4	16	15	9	207	1
6	Study 5	23	11	9	65	1
7	Study 6	63	52	20	214	1
8	Study 7	44	8	38	125	1
9	Study 8	27	41	14	138	1
10	Study 9	25	42	15	65	1
11	Study 10	75	34	45	244	1
12	Study 11	23	14	5	49	1
13	Study 12	21	56	12	658	1
14	Study 13	37	58	28	762	2
15	Study 14	26	26	17	193	2
16	Study 15	3	6	0	50	2
17	Study 16	20	24	3	109	2
18	Study 17	8	1	3	47	2
19	Study 18	10	5	10	67	2
20	Study 19	9	11	5	42	2
21	Study 20	7	25	17	103	2
22	Study 21	14	1	4	85	2
23	Study 22	33	87	39	325	2
24	Study 23	3	15	5	103	2
25	Study 24	17	16	10	126	3
26	Study 25	27	54	9	239	3
27	Study 26	11	27	4	54	3
28	Study 27	51	23	8	77	3

図1　解析用のデータ

この例では参照基準として3つの異なる参照基準が用いられている。

ベイジアンメタアナリシスのモデル

Dendukuri Nらのベイジアンメタアナリシスのモデルは、ランダム効果モデルを用いた二変量bivariateのHSROC解析であり、参照基準であるT2が不完全で感度・特異度が1.0（100%）でないことを前提として解析を行うことができる。統計学的モデルについては本シリーズの第25回、第26回で解説したので、ここでは実際のOpenBUGS用のコードについてどのようにそのモデルが実現されているか、ポイントを解説する。

まず、参照基準が不完全な場合で、共分散で調整を行わない、すなわち参照基準T2とインデックス診断法T1の間に相関がない、あるいは条件付き依存の関係がない（conditionally independent）とみなして解析する場合のコードである（モデル#2に相当）。なお、本シリーズの第45回で解説したように、条件付き依存の関係がない場合には、T2が陽性の場合も、陰性の場合も、T1の陽性率は同じでなければならない。

```
#Imperfect reference standard no covariance-adjustment.
#I: the number of studies, k: the number of references.
#モデルの宣言。最後の}までがモデルの記述。
  model {
#I（エル）は研究数で、変数iを1から1ずつ増加させて以下の処理を繰り返し実行。
  for(i in 1:I) {
#上位階層の平均値THETA、分散の逆数である精度prec[1]の正規分布から研究iのtheta[i]をサンプリングする。
  theta[i] ~ dnorm(THETA,prec[1])
#上位階層の平均値LAMBDA、精度prec[2]の正規分布から研究iのalpha[i]をサンプリングする。
  alpha[i] ~ dnorm(LAMBDA,prec[2])
#theta[i], alpha[i]からT1の感度p[1,i]と1-特異度である偽陽性率p[2,i]を計算する。
  p[1,i] <- phi(-(theta[i] - 0.5*alpha[i])/exp(beta/2))
  p[2,i] <- phi(-(theta[i] + 0.5*alpha[i])*exp(beta/2))
#T1+, T2+の確率prob[i,1:4]を計算する。pi[i]は研究iの対象者の有病率。p[1,i]はT1の感度、p[2,i]はT1の偽陽性率。s2[ref[i]]はref[i]番目の参照基準の感度、c2[ref[i]]は同じく特異度。
  prob[i,1] <- pi[i]*p[1,i]*s2[ref[i]] + (1-pi[i])*p[2,i]*(1-c2[ref[i]])
#T1+, T2-の確率を計算する。
  prob[i,2] <- pi[i]*p[1,i]*(1-s2[ref[i]])+(1-pi[i])* p[2,i]* c2[ref[i]]
#T1-, T2+の確率を計算する。
  prob[i,3] <- pi[i]*(1-p[1,i])*s2[ref[i]]+(1-pi[i])*(1-p[2,i])*(1-c2[ref[i]])
#T1-, T2-の確率を計算する。
  prob[i,4] <- pi[i]*(1-p[1,i])*(1-s2[ref[i]])+(1-pi[i])*(1-p[2,i])*c2[ref[i]]
#研究iのTP,FP,FN,TNの人数のデータresults[i,1:4]が総症例数n[i]とprob[I,1:4]に基づく多項分布からのランダムサンプリングであることを示す。dmulti( )は多項分布からのランダムサンプリングの関数。
  results[i,1:4] ~ dmulti(prob[i,1:4],n[i])
#研究iの総症例数の計算。
  n[i]<-sum(results[i,1:4])
#研究iの対象者の有病率pi[i]を0から1の平坦な分布からランダムサンプリングする。
  pi[i] ~ dbeta(1,1)
#研究iの感度se[i]を格納。OpenGUGSのUpdatesの回数分の値が保存される。
  se[i] <- p[1,i]
#研究iの特異度sp[i]を格納。
  sp[i] <- 1-p[2,i]
  } #ひとつ上の{からここまでが研究分繰り返される。
#theta[i]とalpha[i]のランダムサンプリングの際の正規分布の精度の値のランダムサンプリング。
  for(j in 1:2) {
#標準偏差sigma[j]から分散の逆数である精度を計算する。
  prec[j] <- pow(sigma[j],-2)
#標準偏差の値を0から2までの平坦分布からランダムサンプリング数r。
sigma[j] ~ dunif(0,2)
  } #ひとつ上の{からここまでが2回繰り返される。
# theta[i]とalpha[i]のランダムサンプリングの際の正規分布の平均値であるTHETAおよびLAMBDAのランダムサンプリング。この例ではそれぞれ平坦分布を用いる。
  THETA ~ dunif(-1.5,1.5)
  LAMBDA ~ dunif(-3,3)
#T1の感度p[1,i]と1-特異度である偽陽性率p[2,i]を計算する際のbetaをこの例では平坦分布からランダムサンプリングする。
  beta ~ dunif(-0.75,0.75)
#T1の感度S_overallをTHETA, LAMBDA,betaから計算する。正規分布の累積確率密度として計算。
  S_overall<-phi(-(THETA-LAMBDA/2)/exp(beta/2))
#T1の特異度C_overallをTHETA, LAMBDA,betaから計算する。正規分布の累積確率密度として計算。
  C_overall<-phi( (THETA+LAMBDA/2)*exp(beta/2))
#将来の研究で得られるであろうtheta_newをランダムサンプリングする。
  theta_new ~ dnorm(THETA,prec[1])
#将来の研究で得られるであろうalpha_newをランダムサンプリングする。
  alpha_new ~ dnorm(LAMBDA,prec[2])
#将来の研究で得られるであろう感度S_newおよび特異度C_newを計算する。
  S_new<-phi(-(theta_new-alpha_new*0.5)/exp (beta*0.5))
```

```
  C_new<-phi( (theta_new+alpha_new*0.5)*exp ( beta*0.5))
#h番目の参照基準T2の感度s2[h]、特異度c2[h]を平坦分布からランダムサンプリング。
#s2[h]<-1.0およびc2[h]<-1.0とするとすべての参照基準が感度・特異度1.0（100%）の“ゴールドスタンダード”として計算することになる。
  for(h in 1:k) {
  s2[h] ~ dbeta(1,1) ;
  c2[h] ~ dbeta(1,1) ;
  } #ひとつ上の{からここまで参照基準の数だけ実行する。
  } #model以下ここまでのコードをOpenBUGSのUpdatesで設定した回数分実行することになる。
```

また、T1とT2の共分散で調整した上での感度・特異度を求めるコード（モデル#3に相当）はまず上記のコードの内prob[i,1:4]の部分の計算の際に、研究iのT1とT2の感度の共分散covs12[i]および特異度の共分散covc12[i]で調整を行うので、同部のコードが以下のコードとなる。

```
prob[i,1]<-pi[i]*(p[1,i]*s2[ref[i]]+covs12[i])+(1-pi[i])*(p[2,i]*(1-c2[ref[i]])+covc12[i])
prob[i,2]<-pi[i]*(p[1,i]*(1-s2[ref[i]])-covs12[i])+(1-pi[i])*(p[2,i]*c2[ref[i]]-covc12[i])
prob[i,3]<-pi[i]*((1-p[1,i])*s2[ref[i]]-covs12[i])+(1-pi[i])*((1-p[2,i])*(1-c2[ref[i]])-covc12[i] )
prob[i,4]<-pi[i]*((1-p[1,i])*(1-s2[ref[i]])+covs12[i])+(1-pi[i])*((1-p[2,i])*c2[ref[i]]   +covc12[i])
```

さらに、これらの共分散の値をベータ分布からランダムサンプリングする際にベータ分布を規定するそれぞれのα、βの値を1に設定し、平坦分布からランダムサンプリングを行っている。もし共分散について事前の情報がある場合には、1よりも大きな値に設定することも考えられる。また、感度・特異度の共分散の値には調整後の感度・特異度の値が0から1の範囲を超えないように制限が必要でDendukuri Nらが提唱する方法で制限が加えられており、そのためのコードが含まれている。詳しくは、本シリーズの第45回またはDendukuri Nらの論文を参照されたい。以下のコードが上記の分散で調整しない場合のコードのsp[i] <- 1-p[2,i]に続けて記述される。

```
alpha.covs12[i]<-1
beta.covs12[i] <-1
alpha.covc12[i]<-1
beta.covc12[i] <-1
us[i]<-min(se[i], s2[ref[i]] )-(se[i]*s2[ref[i]] ) ;
uc[i]<-min(sp[i], c2[ref[i]] )-(sp[i]*c2[ref[i]] ) ;
u.covs12[i]~dbeta(alpha.covs12[i],beta.covs12[i]) ;
u.covc12[i]~dbeta(alpha.covc12[i],beta.covc12[i]) ;
covs12[i]<-u.covs12[i]*us[i] ;
covc12[i]<-u.covc12[i]*uc[i] ;
```

これら以外のコードは上記の共分散による調整を行わない場合のコードと同じである。

BRugsからOpenBUGSを実行させるRスクリプト

OpenBUGSでのコードの実行は、1．モデルのチェック、2．データのロード（読み込み）、3．コンパイル、4．初期値のロード/初期値の生成、5．Markov Chain Monte Carlo（MCMC）シミュレーションの実行によるバーンイン、6．サンプリングし記録する変数（ノード）の設定、7．MCMCシミュレーションの実行、8．記録した変数の統計値（平均値、中央値、95%確信区間下限値、上限値など）の出力、9．記録した変数の分布の出力、10．その他のMCMCシミュレーションの指標の出力の順に進められる。

BRugsではRのスクリプトによってOpenBUGSにこれらのコードの実行させ、実行の結果をRの側に取り出して、Rでさまざまな処理ができる。なお、BRugsの実行はRの32ビット版を用いて行う[1]。

今回は、さらにファイルの読み込みやファイルの保存ディレクトリの指定にtcltk2[7]というパッケージを用い、Forest plotの作成にはforestplotというパッケージを用いた。

まず最初にRで次のスクリプトを実行すると、必要なパッケージがインストール済みかチェックし、インストールされていない場合は日本のミラーサイトから自動的にインストールする。

```
packneed=c("BRugs","tcltk2","forestplot");current=installed.packages();addpack=setdiff(packneed,rownames(current));url="https://cran.ism.ac.jp/";if(length(addpack)>0){install.packages(addpack,repos=url)};if(length(addpack)==0){print("Already installed.")}
```

次に、解析を行う前に2つのパッケージを読み込んでおく。OpenBUGSはすでにインストールしてあることが前提である。BRugsを読み込んだ時点で、OpenBUGSとのリンクが自動的に作成される。

```
library(BRugs)
library(tcltk2)
```

次に、Ian Schiller and Nandini Dendukuriの作成したSROC_ BUGS.txtをダウンロード[2]しておいて、そのファイルを読み込ませる。以下のスクリプトを実行すると、オープンダイアログが出てくるので、通常の操作で、SROC_BUGS.txtを探して開く。これによって、HSROCのプロットが可能になる。

```
srocfilnam=tclvalue(tkgetOpenFile(initialfile="SROC_BUGS.txt",filetypes="{{R Script Files} {.txt}} {{All files}
```

[1] 64ビット版のRを用いるとmodelInits( )およびmodelGenInits( )関数の実行でエラーが起きる。BRugs側のバグの可能性がある。なお、第45回で紹介したスクリプトの実行でも同様である。

```
*}"));if(srocfilnam!=""){source(srocfilnam)}
if(!nchar(srocfilnam)){tkmessageBox(message="No file was selected!")}else{tkmessageBox(message=paste("The file selected was", srocfilnam))}
```

次に、以下のスクリプトを実行し、オープンダイアログで用いるモデルを記述したファイルを選択して開く。

```
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
modelnames=strsplit(modelfilename,"/")
modelname=tail(modelnames[[1]],n=1)
```

今回用いるモデルは3種類である。ファイル名と対象については以下の通りである。

#1_model_perfect_references.txt

参照基準が完全、すなわち感度・特異度が1.0で一種類の診断法を用いた場合のデータが対象。参照基準ref_stdのカラムのデータは不要。

#2_model_imperfect_references_no_cov.txt

参照基準が不完全、すなわち感度・特異度＜1.0で異なる種類の診断法を用いた場合のデータが対象。参照基準は1から順次番号を付けて区別する。もし、一種類の参照基準を用いた場合は、すべて1に設定する。Test 1（インデックス検査）とTest 2（参照基準）の相関は無視した解析を行う。

#3_model_imperfect_references_with_cov.txt

参照基準が不完全、すなわち感度・特異度＜1.0で異なる種類の診断法を用いた場合のデータが対象。参照基準は1から順次番号を付けて区別する。もし、一種類の参照基準を用いた場合は、すべて1に設定する。Test 1（インデックス検査）とTest 2（参照基準）の共分散で調整した解析結果を出力する。

これらのモデルおよび変数名は、Dendukuri Nが彼女のウェブサイトで提供しているモデルの記述と基本的には同じで、#1はmodel_gold_standard.txt、#2はmodel_cond_Indep.txt、#3はmodel_cond_Dep.txtと同じものである。

モデルのテキストファイルを読み込んだら、次に以下のスクリプトを実行し、オープンダイアログが出るので、新規フォルダを作成するかすでに作成してある場合はそのフォルダを選択して、データファイルを保存するフォルダを設定する。

```
path0=tk_choose.dir(default="",caption="Select a folder to save data files")
path0=paste(path0,"/",sep="")
setwd(path0)
```

次に、以下のスクリプトを実行して、上記で設定したフォルダ内に結果のファイルを保存するResultsという名前のフォルダを作成する。すでに同名のフォルダがある場合はその旨のメッセージが出力される。

```
resfilpath=paste(path0, "Results/", sep="")
if(!dir.exists(resfilpath)){dir.create(resfilpath)}else{print("Results folder already exists.")}
```

次に結果を格納するファイル名に用いるため、解析の名称あるいは診断法の名称などを設定する。例では"model_3"となっている部分を書き換えて、スクリプトを実行する。

```
diag="model_3"          #<---
datfilename=paste(diag,"_dat.txt",sep="")
#File name for data.
nfilename=paste(diag,"_N.txt",sep="")
#File name for the number of studies.
```

次に、Excelで用意したデータのセル範囲を選択し、コピー操作を行ってから、Rに戻り、以下のスクリプトを実行する。セル範囲は研究ID、TP,FP,FN,TN,参照基準の6列のデータ部分のみを選択する。ラベルの部分は不要である。モデル#1の場合は上のスクリプト、モデル#2、#3の場合は下のスクリプトを実行する。

```
exdat=read.delim("clipboard",header=FALSE,sep="¥t")      #<--- #Execute this line after copying the study ID and data cells (6 columns) in Excel.
#For model #1
dat=exdat[,2:5]
#For model #2, #3.
dat=exdat[,2:6]
```

読み込んだデータをCSVファイルとして保存する。

```
casesdatfn=paste(diag,"_cases_data.csv",sep="")
#The file name for the data read from Excel.
setwd(resfilpath)
write.csv(exdat,casesdatfn,row.names=FALSE)
#Save the data file in "Results" directory.
setwd(path0)
```

次に以下のスクリプトを実行し、OpenBUGSに渡す、解析用のデータのテキストファイルを作成する。モデル#1は上のスクリプト、モデル#2、#3は下のスクリプトを実行する。

```
#Make data to be analyzed and save data as a text file: #1 model.
colnames(dat)=c("results[,1]","results[,2]","results[,3]","results[,4]")      #Add column names as the names of variables.
num=length(dat[,1])
#The number of studies.
dat=rbind(dat,c("END","","","",""))      #Add "END" to the data. dat holds the case numbers data to be analyzed.
write.table(dat,datfilename,quote=FALSE,sep="¥t",row.names=FALSE,col.names=TRUE)      #Save a text file of the data for TP FP FN TN ref_std in the working directory.
numex=paste("list(I=",num,")",sep="")      #I holds the number of studies.
```

```
write.table(numex,nfilename,quote=FALSE,row.names=FALSE,col.names=FALSE)　#Save a text file of the data for the number of study in the working directory.
#Make data to be analyzed and save data as a text file:#2, #3 models.
colnames(dat)=c("results[,1]","results[,2]","results[,3]","results[,4]","ref[]")　#Add column names as the names of variables.
num=length(dat[,1])　#The number of studies.
dat=rbind(dat,c("END","","","","",""))　#Add "END" to the data. dat holds the case numbers data to be analyzed.
k=length(unique(dat$ref[]))-1　#k holds the number of reference standards.
write.table(dat,datfilename,quote=FALSE,sep="¥t",row.names=FALSE,col.names=TRUE)　#Save a text file of the data for TP FP FN TN ref_std in the working directory.
numex=paste("list(I=",num,",k=",k,")",sep="")　#I holds the number of studies, k holds the number of reference standards.
write.table(numex,nfilename,quote=FALSE,row.names=FALSE,col.names=FALSE)　#Save a text file of the data for the number of study in the working directory.
```

次に、初期値を設定し、初期値のファイルを作成して保存する。初期値は、実際のデータに基づいた最尤値ではなく、ありうる値で同じ値を各変数に設定しているが、OpenBUGSのGibbs samplerでエラー起きたり、Updateに余分な時間がかかるようなことはないはずである。実際に同じデータを数回解析した場合結果はほとんど同じ値が得られた。

```
###Create a inits file.
#Set inits values for the variables randomly sampled: LAMBDA, THETA, alpha, pi, theta, beta, sigma, alpha_new, theta_new.
initex="list(LAMBDA=1.0,THETA=0.01,alpha=c("
kai=num-1
for(i in 1:kai){
initex=paste(initex,"0.5,")
}
initex=paste(initex,"0.5), pi=c(")
for(i in 1:kai){
initex=paste(initex,"0.5,")
}
initex=paste(initex,"0.5), theta=c(")
for(i in 1:kai){
initex=paste(initex,"0.5,")
}
initex=paste(initex,"0.5), beta=0.1,")
initex=paste(initex,"sigma=c(1.0,1.0),alpha_new=1.0,theta_new=0.01")
initex=paste(initex,")")
#Save a inits file.
write.table(initex,"inits.txt",quote=FALSE,row.names=FALSE,col.names=FALSE)　#Save a text file for inits values in the working directory.
```

以上のスクリプトの実行により、必要なモデル、データ、初期値のファイルが準備できた。次に、BRugsからOpenBUGSを操作しGibbs samplerによるMCMCシミュレーションを実行させる。

以下のスクリプトにより、モデルのチェック、データのロード、モデルのコンパイル、チェイン回数の指定、初期値のロード、初期値の生成を順次実行させる。

```
modelCheck(modelfilename)
setwd(path0)
modelData(datfilename)
modelData(nfilename)
modelCompile(numChains=1)
modelInits("inits.txt")
modelGenInits()
```

各行のスクリプトを実行した際に、コンソールにメッセージが出力され、OpenBUGSの側でエラーが起きた場合は、エラーメッセージが出力される。問題なければ、modelGenInits()の実行後、model is initialized.というメッセージが出力されるので、次のスクリプトを実行し、バーインを行う。このmodelUpdate( )関数の実行には時間がかかり、途中でRが応答していないというメッセージが出るが、無視して待つこと。今回の例では5000回のupdateで40秒かかった。

```
modelUpdate(5000)　#<---You can change iteration number.
```

バーンインが終了したら、ベイジアン推定を行いたい変数、すなわち記録するノードを設定する。モデル#1、#2の場合は上のスクリプト、#3の場合は下のスクリプトを実行する。

```
#If you use no-covariance models (model #1, #2), use this.
samplesSet(c("se","sp","S_overall","C_overall","alpha","theta","pi","LAMBDA","beta","THETA","sigma","s2","c2","S_new","C_new"))
#If you use the model for imperfect reference standards with covariance-adjustments (model #3), use this.
samplesSet(c("covs12","covc12","se","sp","S_overall","C_overall","alpha","theta","pi","LAMBDA","beta","THETA","sigma","s2","c2","S_new","C_new"))
```

次にDeviance Information Criterion (DIC)[8]を記録するためのdicSet()を実行し、MCMCを指定の回数分実行させる。実行には数分を要する場合もあるのでRが応答していないというメッセージが出た場合も待つこと。

```
dicSet()　#To get deviance data.
```

```
modelUpdate(20000)          #<---You can change iteration number.
```

MCMCが終了したら以下のスクリプトを実行すると、コンソールに統計値が出力される。

```
res=samplesStats("*")
print(diag)
print(modelname)
print(res)
```

次に、MCMCの結果をファイルとして保存するため、以下のスクリプトを実行する。Resultsのフォルダに保存される。xxx_model.txtという（xxxは変数diagに設定したテキスト）テキストファイルにはモデルのファイル名、そのディレクトリとモデルのスクリプトを書き込んである。

```
###Save files of the results.
setwd(resfilpath)
#Make file names for stats, density, DIC, History.
resstats=paste(diag,"Stats.csv",sep="_")
resdensity=paste(diag,"Density.pdf",sep="_")
resstatstxt=paste(diag,"Stats.txt",sep="_")
resdic=paste(diag,"DIC.txt",sep="_")
reshistory=paste(diag,"History.pdf",sep="_")
resroc=paste(diag,"SROC.jpg",sep="_")
resmodelname=paste(diag,"model.txt",sep="_")
#Save model name, path, and model script as a text file in the "Results" directory.
sink(resmodelname)
cat("# ")
writeLines(modelname)
cat("# ")
writeLines(modelfilename)
modlines=readLines(modelfilename)
writeLines(modlines)
sink()
#Save stats as a csv file.
write.csv(modelname,resstats)
write.csv(samplesStats("*"),resstats,append=TRUE)
#Save density plots as a PDF file.
pdf(resdensity)
samplesDensity("*")
dev.off()
#Save deviance data as a text file.
sink(resdic)
print(dicStats())
sink()
#Make SROC curve.
dataset=exdat
samplesCoda("*", stem=resfilpath)
jpeg(filename=resroc,width =680, height = 680, units = "px", pointsize=12)
SROC(n=num,path=resfilpath,CODAindex="CODAindex.txt", CODAchain="CODAchain1.txt", dataset=exdat[,2:5])
dev.off()
#Set working directory back to path0.
setwd(path0)
#--------
```

モデル#3を用いた実際の結果を示す。データファイルを保存するフォルダには図2に示すようなファイルおよびResultsのフォルダが作成されている。これらのテキストファイルを読み込んで、OpenBUGSへ渡し、解析を実行させる、その結果をResultsのフォルダに保存する。

この時点でResultsのフォルダに図3に示すHSROCのJPEGファイルが作成されている。

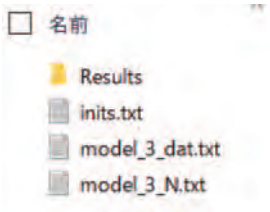


図2　作成されたデータファイル

また、model_3_Stats.csvというCSVファイルも作成され、その内容は図4に示す如くである。samplesSet( )関数で設定した変数のMCMCシミュレーションの結果がmodelUpdate( )関数で設定した個数保存され、それらの平均値mean、標準偏差sd、中央値median、95%確信区間（Credible Interval）下限値val2.5pc、上限値val97.5pcなどが得られる。MC_errorはMonte Carlo errorのことで、MCMCシミュレーションが正常に動けば、sdの5%以下になる

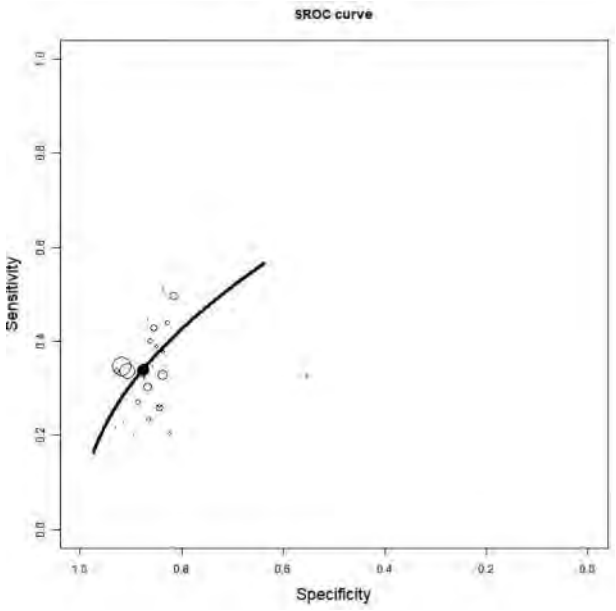


図3　HSROCのプロット
統合値は黒点で示され、実際の値は感度0.335 (95%CI 0.261 – 0.434)、特異度0.867 (95%CI 0.780 – 0.943)である。

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1		mean	sd	MC_error	val2.5pc	median	val97.5pc	start	sample
2	C_new	0.8367	0.1261	0.002228	0.5153	0.8653	0.9907	5001	20000
3	C_overall	0.8666	0.04103	0.002177	0.7804	0.8677	0.9433	5001	20000
4	LAMBDA	0.4925	0.345	0.02395	-0.1637	0.493	1.125	5001	20000
5	S_new	0.3468	0.1416	0.0024	0.1073	0.3317	0.6691	5001	20000
6	S_overall	0.3384	0.04368	0.002118	0.261	0.3352	0.4335	5001	20000
7	THETA	0.7396	0.07969	0.004132	0.5881	0.7383	0.9011	5001	20000
8	alpha[1]	0.9701	0.9584	0.06648	-0.6521	0.8344	2.895	5001	20000
9	alpha[2]	0.7567	0.5944	0.03435	-0.2115	0.7055	2.054	5001	20000
10	alpha[3]	0.6407	0.7407	0.0337	-0.3362	0.4955	2.647	5001	20000
11	alpha[4]	0.9273	0.6904	0.03918	-0.125	0.8208	2.553	5001	20000
12	alpha[5]	0.5705	0.5363	0.02748	-0.4378	0.5592	1.654	5001	20000
13	alpha[6]	0.7991	0.6685	0.04137	-0.3973	0.7977	2.189	5001	20000
14	alpha[7]	0.1058	0.5468	0.03774	-0.9098	0.09807	1.172	5001	20000
15	alpha[8]	0.805	0.8016	0.04539	-0.503	0.7142	2.539	5001	20000
16	alpha[9]	0.9819	0.7885	0.04954	-0.4627	0.953	2.486	5001	20000

図 4
OpenBUGS の MCMC シミュレーションの結果である stats のデータを取り込んだ CSV ファイルの内容。16 行目までを示す。

とされている[9]。sampleはupdateの回数でMCMCシミュレーションの実行回数である。

統合値と95%確信区間は感度についてはS_overall、特異度についてはC_overallの行にある。S_newとC_newは将来の研究で得られるであろう感度・特異度の推定値である。これらの95%確信区間は統合値のそれより広くなっており不確実性がより高いことがわかる。

Forest plotの作成

上記のMCMCの結果の内、model_3_Stats.csvのデータを読み込んで、感度、特異度および有病率のForest plotを作成するためのスクリプトを作成した。このスクリプトは著者が作成したものである。dta_forest.Rというファイル名なのでこれをRのファイルメニューからスクリプトを開く…で開き、以下のスクリプトを実行する。

まず、必要なパッケージを読み込む。

```
library(tcltk2)
library(forestplot)
```

次に、元になった各研究のデータを読み込む。Excelからクリップボード経由で読み込むか、上記のMCMCの実行の際に作成し、Resultsのフォルダに保存したxxx_cases_data.csvファイルを開いて読み込む。xxxは変数diagに格納したデータである。

```
#Read the list of study ID, data of TP,FP,FN,TN,ref_std via clipboard from Excel.
exdat=read.delim("clipboard",sep="¥t",header=FALSE)
#or open the file xxx_cases_data.csv and read in the data into a variable exdat.
filnam=tclvalue(tkgetOpenFile(initialfile="",filetypes="{{CSV Files} {.csv}} {{All files} *}"));if(filnam!="") {exdat=read.csv(filnam)}
```

研究ID、人数のデータをそれぞれの変数に読み込み、研究数のデータを得る。

```
#Set study ID and the number of studies to variables.
studyid=exdat[,1]
studyid=as.vector(studyid)
stnum=length(studyid)
```

次に、統計値statsのデータを保存したCSVファイルを読み込む。Resultsのフォルダにxxx_Stats.csvのファイル名で保存されている。変数resdatに格納されたデータから必要な数値を読み出す。grep( )関数では指定した列のセルで文字列の一致する行を取り出すことができる。

```
#Read the CSV file you saved for stats data and set the data to resdat
#and get the data of prev, se, sp to make forest plots.
filnam=tclvalue(tkgetOpenFile(initialfile="",filetypes="{{CSV Files} {.csv}} {{All files} *}"));if(filnam!="") {resdat=read.csv(filnam)}
x=grep("pi",resdat[,1])
prev=resdat[x,]
x=grep("se",resdat[,1])
sens=resdat[x,]
x=grep("sp",resdat[,1])
spec=resdat[x,]
```

次にForest plotのJPEGファイルを保存するフォルダを指定または作成する。その上で、作業ディレクトリをそのフォルダに設定するスクリプトを実行する。通常はResultsのフォルダを指定する。

```
#Set a folder to save forest plots as jpeg files (pathfig). You may choose "Results" folder
#or you can make a new folder if you want.
```

```
fils=tk_choose.dir(default="",caption="Select or create a folder to save files.");if(!is.na(fils)){pathfig=paste(fils,"/",sep="");setwd(pathfig)}
```

保存するファイル名を設定する。MCMCに引き続き操作をする場合は、上記で変数diagに設定した名称を用いてもよい。

```
#Set the name of your analysis, which is used as file names, the filenames for forest plots.
#or you may use the same name set for diag.
ananam="model_4_2"      #<<-----
ananam=diag     #diagに設定した名称を用いる場合はこちらを実行。
```

感度、特異度、有病率のためのForest plotのタイプを指定する。1は症例数と統合値を表示するタイプ、2は症例数を表示しないが、統合値は表示するタイプ、3は症例数も統合値も表示しないタイプである。ただし、有病率については今回用いたモデルには統合値がないので、どのタイプでも統合値の表示は行われない。この例の様に3つすべてのタイプのForest plotを作成することもできるし、たとえば、タイプ1だけであれば、plottype=c(1)とする。

```
#Set the type of forest plot:
# 1 for plot with case numbers,
# 2 for plot without case numbers,
# 3 for without case numbers and summary estimates.
plottype=c(1,2,3)       #In this case all three types will be made.
```

上記で読み込んだstatsのCSVファイルから必要なデータを取り出す。

```
#Get the data of S_overall, C_overall, S_new, C_new from resdat. These are summary estimates.
x=grep("S_overall",resdat[,1])
ssens=resdat[x,]$median
ssensl=resdat[x,]$val2.5pc
ssensu=resdat[x,]$val97.5pc
x=grep("C_overall",resdat[,1])
sspec=resdat[x,]$median
sspecl=resdat[x,]$val2.5pc
sspecu=resdat[x,]$val97.5pc
x=grep("S_new",resdat[,1])
nssens=resdat[x,]$median
nssensl=resdat[x,]$val2.5pc
nssensu=resdat[x,]$val97.5pc
x=grep("C_new",resdat[,1])
nsspec=resdat[x,]$median
nsspecl=resdat[x,]$val2.5pc
nsspecu=resdat[x,]$mval97.5pc
#Summary estimates for the labels (rounded at 3rd digit).
lssens=format(ssens,digits=2)
lssensl=format(ssensl,digits=2)
lssensu=format(ssensu,digits=2)
lsspec=format(sspec,digits=2)
lsspecl=format(sspecl,digits=2)
lsspecu=format(sspecu,digits=2)
lnssens=format(nssens,digits=2)
lnssensl=format(nssensl,digits=2)
lnssensu=format(nssensu,digits=2)
lnsspec=format(nsspec,digits=2)
lnsspecl=format(nsspecl,digits=2)
lnsspecu=format(nsspecu,digits=2)
#Prevalence, Sensitivity, Specificity and 95% CI for individual studies.
#Prevalence.
iprev=prev$median
iprevl=prev$val2.5pc
iprevu=prev$val97.5pc
sdprev=prev$sd      #You may use these values to calculate variances.
prevwei=1/(sdprev*sdprev)
prevweib=(stnum/4)*sqrt(prevwei)/sum(sqrt(prevwei))
#Prevalence for the label.
liprev=format(prev$median,digits=2)
liprevl=format(prev$val2.5pc,digits=2)
liprevu=format(prev$val97.5pc,digits=2)
#Sensitivity.
isens=sens$median
isensl=sens$val2.5pc
isensu=sens$val97.5pc
sdse=sens$sd
sewei=1/(sdse*sdse)
seweib=(stnum/4)*sqrt(sewei)/sum(sqrt(sewei))
#Sensitivity for the label.
lisens=format(sens$median,digits=2)
lisensl=round(sens$val2.5pc,digits=2)
lisensu=format(sens$val97.5pc,digits=2)
#Specificity.
ispec=spec$median
ispecl=spec$val2.5pc
ispecu=spec$val97.5pc
sdsp=spec$sd
spwei=1/(sdsp*sdsp)
spweib=(stnum/4)*sqrt(spwei)/sum(sqrt(spwei))
#Specificity for the label.
lispec=format(spec$median,digits=2)
lispecl=format(spec$val2.5pc,digits=2)
lispecu=format(spec$val97.5pc,digits=2)
#Case numbers for total,TP,FN for participants with disease
#and case numbers for total, TN, FP for participants without disease.,
tp=as.vector(exdat[,2])
fn=as.vector(exdat[,4])
fp=as.vector(exdat[,3])
```

```
tn=as.vector(exdat[,5])
disnum=tp+fn
dissum=sum(disnum)
ndisnum=fp+tn
ndissum=sum(ndisnum)
```

以上で、Forest plot作成のためのデータの準備ができたので、Forest plotを作成し、Rのウインドウにプロットするとともに、上記で指定したフォルダにJPEGファイルとして保存する。このスクリプトを実行すると、RのウインドウにForest plotが表示され、さらに同じプロットがJPEGファイルとして保存される。

なお、フォレストプロットの各研究の値を示すボックスの大きさは分散の逆数に比例するようにするため、標準偏差sdの値から計算している。変数seweib, spweb, prevwebがそれに該当する。もしboxsize=0.4という指定をすると、ほぼ同じボックスのサイズになる。この値が小さいほどボックスのサイズは小さくなる。

```
#------------
if(length(grep(1,plottype))!=0){
###Forest plot study ID, case numbers (TP FN FP TN), forest plot, median, 95%CI lower, upper
###with summary estimates.
#Make file names.
sefilnam=paste(ananam,"_sensitivity_1",".jpg",sep="")      #File name for sensitivity forest plot.
spfilnam=paste(ananam,"_specificity_1",".jpg",sep="")      #File name for specificity forest plot.
prevfilnam=paste(ananam,"_prevalence_1",".jpg",sep="")#File name for prevalence forest plot.
#Make a forest plot for sensitivity.
tabletext=cbind(c("","Study",studyid,"","Total"),c("","TP",tp,"",dissum),c("","FN",fn,"","Summary"),c("","Sensitivity",lisens,"",lssens),c("","95%CI lower",lisensl,"",lssensl),c("","upper",lisensu,"",lssensu))
fs=0.85 #font size for label texts.-->You can change it.
fsx=1.0  #font size for x-axis label.-->You can change it.
dev.new()
forestplot(tabletext,
graph.pos=4,
mean=c(NA,NA,isens,NA,ssens),
lower=c(NA,NA,isensl,NA,ssensl),
upper=c(NA,NA,isensu,NA,ssensu),
is.summary=c(FALSE,TRUE,rep(FALSE,stnum),FALSE,TRUE),
xlog=FALSE,
zero=c(0,1),
col=fpColors(zero="#FFFFFF"),      #You can change the background color for the plot.
graphwidth=unit(40,"mm"),
colgap=unit(3,"mm"),
boxsize=c(NA,NA,seweib,NA,0.5),
clip=c(0,1.0),
xticks=c(0,0.2,0.4,0.6,0.8,1.0),
txt_gp=fpTxtGp(label=gpar(cex=fs),ticks=gpar(cex=fsx)),
hrzl_lines=list("3"=gpar(lty=1))
)
#Save a jpeg file for sensitivity forest plot.
jpeg(filename=sefilnam,width =800, height =170+stnum*20, units = "px", pointsize=16)
forestplot(tabletext,
graph.pos=4,
mean=c(NA,NA,isens,NA,ssens),
lower=c(NA,NA,isensl,NA,ssensl),
upper=c(NA,NA,isensu,NA,ssensu),
is.summary=c(FALSE,TRUE,rep(FALSE,stnum),FALSE,TRUE),
xlog=FALSE,
zero=c(0,1),
col=fpColors(zero="#FFFFFF"),
graphwidth=unit(40,"mm"),
colgap=unit(3,"mm"),
boxsize=c(NA,NA,seweib,NA,0.5),
clip=c(0,1.0),
xticks=c(0,0.2,0.4,0.6,0.8,1.0),
txt_gp=fpTxtGp(label=gpar(cex=fs),ticks=gpar(cex=fsx)),
hrzl_lines=list("3"=gpar(lty=1))
)
dev.off()
#Make a forest plot for specificity.
tabletext=cbind(c("","Study",studyid,"","Total"),c("","TN",tn,"",ndissum),c("","FP",fp,"","Summary"),c("","Specificity",lispec,"",lsspec),c("","95%CI lower",lispecl,"",lsspecl),c("","upper",lispecu,"",lsspecu))
fs=0.85 #font size for label texts.-->You can change it.
fsx=1.0  #font size for x-axis label.-->You can change it.
leg=paste(lssens," (",lssensl," - ",lssensu,")",sep="")
dev.new()
forestplot(tabletext,
graph.pos=4,
mean=c(NA,NA,ispec,NA,sspec),
lower=c(NA,NA,ispecl,NA,sspecl),
upper=c(NA,NA,ispecu,NA,sspecu),
is.summary=c(FALSE,TRUE,rep(FALSE,stnum),FALSE,TRUE),
xlog=FALSE,
zero=c(0,1),
col=fpColors(zero="#FFFFFF"),
graphwidth=unit(40,"mm"),
colgap=unit(2,"mm"),
```

```
boxsize=c(NA,NA,spweib,NA,0.5),
clip=c(0,1.0),
xticks=c(0,0.2,0.4,0.6,0.8,1.0),
txt_gp=fpTxtGp(label=gpar(cex=fs),ticks=gpar(cex=fsx
)),
hrzl_lines=list("3"=gpar(lty=1))
)
#Save a jpeg file for specificity forest plot.
jpeg(filename=spfilnam,width =800, height =170+
stnum*20, units = "px", pointsize=16)
forestplot(tabletext,
graph.pos=4,
mean=c(NA,NA,ispec,NA,sspec),
lower=c(NA,NA,ispecl,NA,sspecl),
upper=c(NA,NA,ispecu,NA,sspecu),
is.summary=c(FALSE,TRUE,rep(FALSE,stnum),FALSE,TR
UE),
xlog=FALSE,
zero=c(0,1),
col=fpColors(zero="#FFFFFF"),
graphwidth=unit(40,"mm"),
colgap=unit(2,"mm"),
boxsize=c(NA,NA,spweib,NA,0.5),
clip=c(0,1.0),
xticks=c(0,0.2,0.4,0.6,0.8,1.0),
txt_gp=fpTxtGp(label=gpar(cex=fs),ticks=gpar(cex=fsx
)),
hrzl_lines=list("3"=gpar(lty=1))
)
dev.off()
#Make a forest plot for prevalence. This plot has no
summary estimates.
tabletext=cbind(c("","Study",studyid),c("","Prevalenc
e",liprev),c("","95%CI lower",liprevl),c("","upper",
liprevu))
fs=0.85 #font size for label texts.-->You can change it.
fsx=1.0  #font size for x-axis label.-->You can change it.
dev.new()
forestplot(tabletext,
graph.pos=2,
mean=c(NA,NA,iprev),
lower=c(NA,NA,iprevl),
upper=c(NA,NA,iprevu),
is.summary=FALSE,
xlog=FALSE,
zero=c(0,1),
col=fpColors(zero="#FFFFFF"),
graphwidth=unit(40,"mm"),
colgap=unit(3,"mm"),
boxsize=c(NA,NA,prevweib,NA,0.5),
clip=c(0,1.0),
xticks=c(0,0.2,0.4,0.6,0.8,1.0),
txt_gp=fpTxtGp(label=gpar(cex=fs),ticks=gpar(cex=fsx
)),
hrzl_lines=list("3"=gpar(lty=1))
)
#Save a jpeg file for prevalence forest plot.
jpeg(filename=prevfilnam,width =800, height =170
+stnum*20, units = "px", pointsize=16)
forestplot(tabletext,
graph.pos=2,
mean=c(NA,NA,iprev),
lower=c(NA,NA,iprevl),
upper=c(NA,NA,iprevu),
is.summary=FALSE,
xlog=FALSE,
zero=c(0,1),
col=fpColors(zero="#FFFFFF"),
graphwidth=unit(40,"mm"),
colgap=unit(3,"mm"),
boxsize=c(NA,NA,prevweib,NA,0.5),
clip=c(0,1.0),
xticks=c(0,0.2,0.4,0.6,0.8,1.0),
txt_gp=fpTxtGp(label=gpar(cex=fs),ticks=gpar(cex=fsx
)),
hrzl_lines=list("3"=gpar(lty=1))
)
dev.off()
}
###-----------------------------
###-----------------------------
if(length(grep(2,plottype))!=0){
###Forest plot study ID, forest plot, median, 95%CI
lower, upper
###with summary estimates, without case numbers.
#Make file names.
sefilnam=paste(ananam,"_sensitivity_2",".jpg",sep="
")      #File name for sensitivity forest plot.
spfilnam=paste(ananam,"_specificity_2",".jpg",sep=
"")      #File name for specificity forest plot.
prevfilnam=paste(ananam,"_prevalence_2",".jpg",se
p="")      #File name for prevalence forest plot.
#Make a forest plot for sensitivity.
tabletext=cbind(c("","Study",studyid,"","Summary")
,c("","Sensitivity",lisens,"",lssens),c("","95%CI
lower",lisensl,"",lssensl),c("","upper",lisensu,"",lssen
su))
fs=0.85 #font size for label texts.-->You can change it.
fsx=1.0  #font size for x-axis label.-->You can change it.
dev.new()
forestplot(tabletext,
graph.pos=2,
mean=c(NA,NA,isens,NA,ssens),
lower=c(NA,NA,isensl,NA,ssensl),
```

```
upper=c(NA,NA,isensu,NA,ssensu),
is.summary=c(FALSE,TRUE,rep(FALSE,stnum),FALSE,TR
UE),
xlog=FALSE,
zero=c(0,1),
col=fpColors(zero="#FFFFFF"),      #You can change
the background color for the plot.
graphwidth=unit(40,"mm"),
colgap=unit(3,"mm"),
boxsize=c(NA,NA,seweib,NA,0.5),
clip=c(0,1.0),
xticks=c(0,0.2,0.4,0.6,0.8,1.0),
txt_gp=fpTxtGp(label=gpar(cex=fs),ticks=gpar(cex=fsx
)),
hrzl_lines=list("3"=gpar(lty=1))
)
#Save a jpeg file for sensitivity forest plot.
jpeg(filename=sefilnam,width =800, height =170+
stnum*20, units = "px", pointsize=16)
forestplot(tabletext,
graph.pos=2,
mean=c(NA,NA,isens,NA,ssens),
lower=c(NA,NA,isensl,NA,ssensl),
upper=c(NA,NA,isensu,NA,ssensu),
is.summary=c(FALSE,TRUE,rep(FALSE,stnum),FALSE,TR
UE),
xlog=FALSE,
zero=c(0,1),
col=fpColors(zero="#FFFFFF"),
graphwidth=unit(40,"mm"),
colgap=unit(3,"mm"),
boxsize=c(NA,NA,seweib,NA,0.5),
clip=c(0,1.0),
xticks=c(0,0.2,0.4,0.6,0.8,1.0),
txt_gp=fpTxtGp(label=gpar(cex=fs),ticks=gpar(cex=fsx
)),
hrzl_lines=list("3"=gpar(lty=1))
)
dev.off()
#Make a forest plot for specificity.
tabletext=cbind(c("","Study",studyid,"","Summary")
,c("","Specificity",lispec,"",lsspec),c("","95%CI
lower",lispecl,"",lsspecl),c("","upper",lispecu,"",lssp
ecu))
fs=0.85 #font size for label texts.-->You can change it.
fsx=1.0  #font size for x-axis label.-->You can change it.
leg=paste(lssens," (",lssensl," - ",lssensu,")",sep="")
dev.new()
forestplot(tabletext,
graph.pos=2,
mean=c(NA,NA,ispec,NA,sspec),
lower=c(NA,NA,ispecl,NA,sspecl),
upper=c(NA,NA,ispecu,NA,sspecu),
is.summary=c(FALSE,TRUE,rep(FALSE,stnum),FALSE,TR
UE),
xlog=FALSE,
zero=c(0,1),
col=fpColors(zero="#FFFFFF"),
graphwidth=unit(40,"mm"),
colgap=unit(2,"mm"),
boxsize=c(NA,NA,spweib,NA,0.5),
clip=c(0,1.0),
xticks=c(0,0.2,0.4,0.6,0.8,1.0),
txt_gp=fpTxtGp(label=gpar(cex=fs),ticks=gpar(cex=fsx
)),
hrzl_lines=list("3"=gpar(lty=1))
)
#Save a jpeg file for specificity forest plot.
jpeg(filename=spfilnam,width =800, height =170+
stnum*20, units = "px", pointsize=16)
forestplot(tabletext,
graph.pos=2,
mean=c(NA,NA,ispec,NA,sspec),
lower=c(NA,NA,ispecl,NA,sspecl),
upper=c(NA,NA,ispecu,NA,sspecu),
is.summary=c(FALSE,TRUE,rep(FALSE,stnum),FALSE,TR
UE),
xlog=FALSE,
zero=c(0,1),
col=fpColors(zero="#FFFFFF"),
graphwidth=unit(40,"mm"),
colgap=unit(2,"mm"),
boxsize=c(NA,NA,spweib,NA,0.5),
clip=c(0,1.0),
xticks=c(0,0.2,0.4,0.6,0.8,1.0),
txt_gp=fpTxtGp(label=gpar(cex=fs),ticks=gpar(cex=fsx
)),
hrzl_lines=list("3"=gpar(lty=1))
)
dev.off()
#Make a forest plot for prevalence. This plot has no
summary estimates.
tabletext=cbind(c("","Study",studyid),c("","Prevalenc
e",liprev),c("","95%CI lower",liprevl),c("","upper",
liprevu))
fs=0.85 #font size for label texts.-->You can change it.
fsx=1.0  #font size for x-axis label.-->You can change it.
dev.new()
forestplot(tabletext,
graph.pos=2,
mean=c(NA,NA,iprev),
lower=c(NA,NA,iprevl),
upper=c(NA,NA,iprevu),
is.summary=FALSE,
```

```
xlog=FALSE,
zero=c(0,1),
col=fpColors(zero="#FFFFFF"),
graphwidth=unit(40,"mm"),
colgap=unit(3,"mm"),
boxsize=c(NA,NA,prevweib,NA,0.5),
clip=c(0,1.0),
xticks=c(0,0.2,0.4,0.6,0.8,1.0),
txt_gp=fpTxtGp(label=gpar(cex=fs),ticks=gpar(cex=fsx
)),
hrzl_lines=list("3"=gpar(lty=1))
)
#Save a jpeg file for prevalence forest plot.
jpeg(filename=prevfilnam,width =800, height =170
+stnum*20, units = "px", pointsize=16)
forestplot(tabletext,
graph.pos=2,
mean=c(NA,NA,iprev),
lower=c(NA,NA,iprevl),
upper=c(NA,NA,iprevu),
is.summary=FALSE,
xlog=FALSE,
zero=c(0,1),
col=fpColors(zero="#FFFFFF"),
graphwidth=unit(40,"mm"),
colgap=unit(3,"mm"),
boxsize=c(NA,NA,prevweib,NA,0.5),
clip=c(0,1.0),
xticks=c(0,0.2,0.4,0.6,0.8,1.0),
txt_gp=fpTxtGp(label=gpar(cex=fs),ticks=gpar(cex=fsx
)),
hrzl_lines=list("3"=gpar(lty=1))
)
dev.off()
}
###-----------------------------
###-----------------------------
if(length(grep(3,plottype))!=0){
###Forest plot study ID, forest plot, median, 95%CI
lower, upper (type 2) without case numbers and
summary estimates.
#Make file names.
sefilnam=paste(ananam,"_sensitivity_3",".jpg",sep="
")      #File name for sensitivity forest plot.
spfilnam=paste(ananam,"_specificity_3",".jpg",sep=
"")      #File name for specificity forest plot.
prevfilnam=paste(ananam,"_prevalence_3",".jpg",se
p="")      #File name for prevalence forest plot.
#Make a forest plot for sensitivity.
tabletext=cbind(c("","Study",studyid),c("","Sensitivit
y",lisens),c("","95%CI lower",lisensl),c("","upper",
lisensu))
fs=0.85 #font size for label texts.-->You can change it.
fsx=1.0  #font size for x-axis label.-->You can change it.
dev.new()
forestplot(tabletext,
graph.pos=2,
mean=c(NA,NA,isens),
lower=c(NA,NA,isensl),
upper=c(NA,NA,isensu),
is.summary=FALSE,
xlog=FALSE,
zero=c(0,1),
col=fpColors(zero="#FFFFFF"),
graphwidth=unit(40,"mm"),
colgap=unit(3,"mm"),
boxsize=c(NA,NA,seweib),
clip=c(0,1.0),
xticks=c(0,0.2,0.4,0.6,0.8,1.0),
txt_gp=fpTxtGp(label=gpar(cex=fs),ticks=gpar(cex=fsx
)),
hrzl_lines=list("3"=gpar(lty=1))
)
#Save a jpeg file for sensitivity forest plot.
jpeg(filename=sefilnam,width =800, height =170
+stnum*20, units = "px", pointsize=16)
forestplot(tabletext,
graph.pos=2,
mean=c(NA,NA,isens),
lower=c(NA,NA,isensl),
upper=c(NA,NA,isensu),
is.summary=FALSE,
xlog=FALSE,
zero=c(0,1),
col=fpColors(zero="#FFFFFF"),
graphwidth=unit(40,"mm"),
colgap=unit(3,"mm"),
boxsize=c(NA,NA,seweib),
clip=c(0,1.0),
xticks=c(0,0.2,0.4,0.6,0.8,1.0),
txt_gp=fpTxtGp(label=gpar(cex=fs),ticks=gpar(cex=fsx
)),
hrzl_lines=list("3"=gpar(lty=1))
)
dev.off()
#Make a forest plot for specificity.
tabletext=cbind(c("","Study",studyid),c("","Specificit
y",lispec),c("","95%CI lower",lispecl),c("","upper",
lispecu))
fs=0.85 #font size for label texts.-->You can change it.
fsx=1.0  #font size for x-axis label.-->You can change it.
leg=paste(lssens," (",lssensl," - ",lssensu,")",sep="")
dev.new()
forestplot(tabletext,
```

```
graph.pos=2,
mean=c(NA,NA,ispec),
lower=c(NA,NA,ispecl),
upper=c(NA,NA,ispecu),
is.summary=FALSE,
xlog=FALSE,
zero=c(0,1),
col=fpColors(zero="#FFFFFF"),
graphwidth=unit(40,"mm"),
colgap=unit(3,"mm"),
boxsize=c(NA,NA,spweib),
clip=c(0,1.0),
xticks=c(0,0.2,0.4,0.6,0.8,1.0),
txt_gp=fpTxtGp(label=gpar(cex=fs),ticks=gpar(cex=fsx
)),
hrzl_lines=list("3"=gpar(lty=1))
)
#Save a jpeg file for specificity forest plot.
jpeg(filename=spfilnam,width =800, height =170+
stnum*20, units = "px", pointsize=16)
forestplot(tabletext,
graph.pos=2,
mean=c(NA,NA,ispec),
lower=c(NA,NA,ispecl),
upper=c(NA,NA,ispecu),
is.summary=FALSE,
xlog=FALSE,
zero=c(0,1),
col=fpColors(zero="#FFFFFF"),
graphwidth=unit(40,"mm"),
colgap=unit(3,"mm"),
boxsize=c(NA,NA,spweib),
clip=c(0,1.0),
xticks=c(0,0.2,0.4,0.6,0.8,1.0),
txt_gp=fpTxtGp(label=gpar(cex=fs),ticks=gpar(cex=fsx
)),
hrzl_lines=list("3"=gpar(lty=1))
)
dev.off()
#Make a forest plot for prevalence.
tabletext=cbind(c("","Study",studyid),c("","Prevalenc
e",liprev),c("","95%CI lower",liprevl),c("","upper",
liprevu))
fs=0.85 #font size for label texts.-->You can change it.
fsx=1.0  #font size for x-axis label.-->You can change it.
dev.new()
forestplot(tabletext,
graph.pos=2,
mean=c(NA,NA,iprev),
lower=c(NA,NA,iprevl),
upper=c(NA,NA,iprevu),
is.summary=FALSE,
xlog=FALSE,
zero=c(0,1),
col=fpColors(zero="#FFFFFF"),
graphwidth=unit(40,"mm"),
colgap=unit(3,"mm"),
boxsize=c(NA,NA,prevweib),
clip=c(0,1.0),
xticks=c(0,0.2,0.4,0.6,0.8,1.0),
txt_gp=fpTxtGp(label=gpar(cex=fs),ticks=gpar(cex=fsx
)),
hrzl_lines=list("3"=gpar(lty=1))
)
#Save a jpeg file for prevalence forest plot.
jpeg(filename=prevfilnam,width =800, height =170
+stnum*20, units = "px", pointsize=16)
forestplot(tabletext,
graph.pos=2,
mean=c(NA,NA,iprev),
lower=c(NA,NA,iprevl),
upper=c(NA,NA,iprevu),
is.summary=FALSE,
xlog=FALSE,
zero=c(0,1),
col=fpColors(zero="#FFFFFF"),
graphwidth=unit(40,"mm"),
colgap=unit(3,"mm"),
boxsize=c(NA,NA,prevweib),
clip=c(0,1.0),
xticks=c(0,0.2,0.4,0.6,0.8,1.0),
txt_gp=fpTxtGp(label=gpar(cex=fs),ticks=gpar(cex=fsx
)),
hrzl_lines=list("3"=gpar(lty=1))
)
dev.off()
}
####----------------
```

以上のスクリプトの実行により、Resultsのフォルダには図5に示すファイルが作成される。なお、xxx_Density.pdfのファイルでは各変数の分布のグラフを見ることができる。

model_3_sensitivity_1.jpgのファイルを開いて見ると、以下のごとくである（図6）。

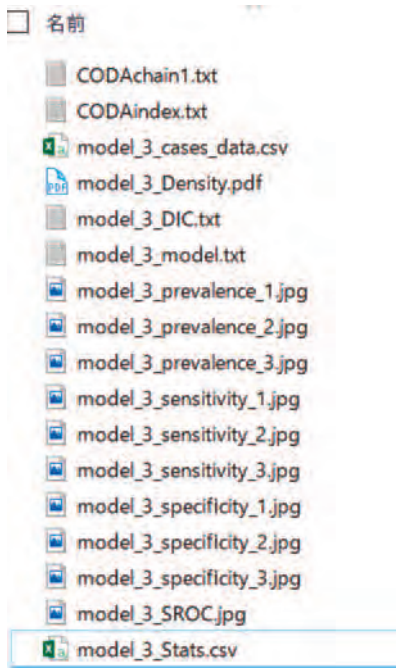


図 5　Results のフォルダに作成されたファイル

モデル#1, #2, #3の比較

不完全な参照基準で共分散の調整を行う場合（モデル＃3）の結果は図3に示したが、参照基準が完全であるとみなした場合、すなわちT2の感度・特異度が100%とみなした場合（モデル＃1）、不完全な参照基準で共分散の調整を行わない場合（モデル＃2）の結果を図7に示す。

今回のデータの例では参照基準を完全とみなすか不完全とみなすかで、感度・特異度の推定値はかなり異なっている。また、不完全とみなした場合、共分散で調整するかしないかでも感度は大きく異なる値が得られた。参照基準の感度・特異度が完全とは言えないような場合は、モデル＃2およびモデル＃3でも解析をして、結果を比較検討することが必要と思われる。参照基準がほぼ完全とみなせるような場合には、いずれのモデルを用いてもほとんど同じ値が得られ、実際にデータとして、コクランのシステマティックレビュー[10]で取り上げられている肺結核の診断におけるXpert® MTB/RIFの診断精度研究の例で同様の解析を行ったところ、そのデータではモデル間には結果にほとんど差が無かった。

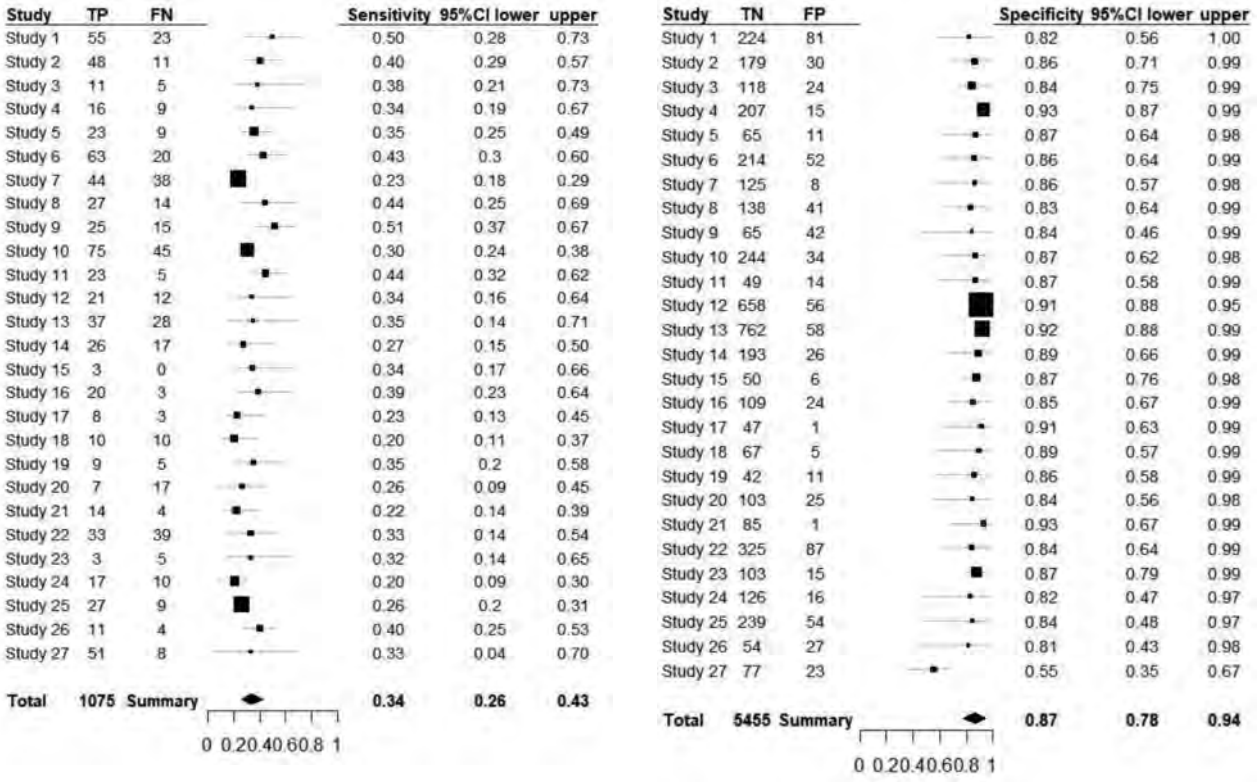


図 6　感度および特異度の Forest plot
Total はすべての研究の症例数の合計。右が感度、左が特異度。

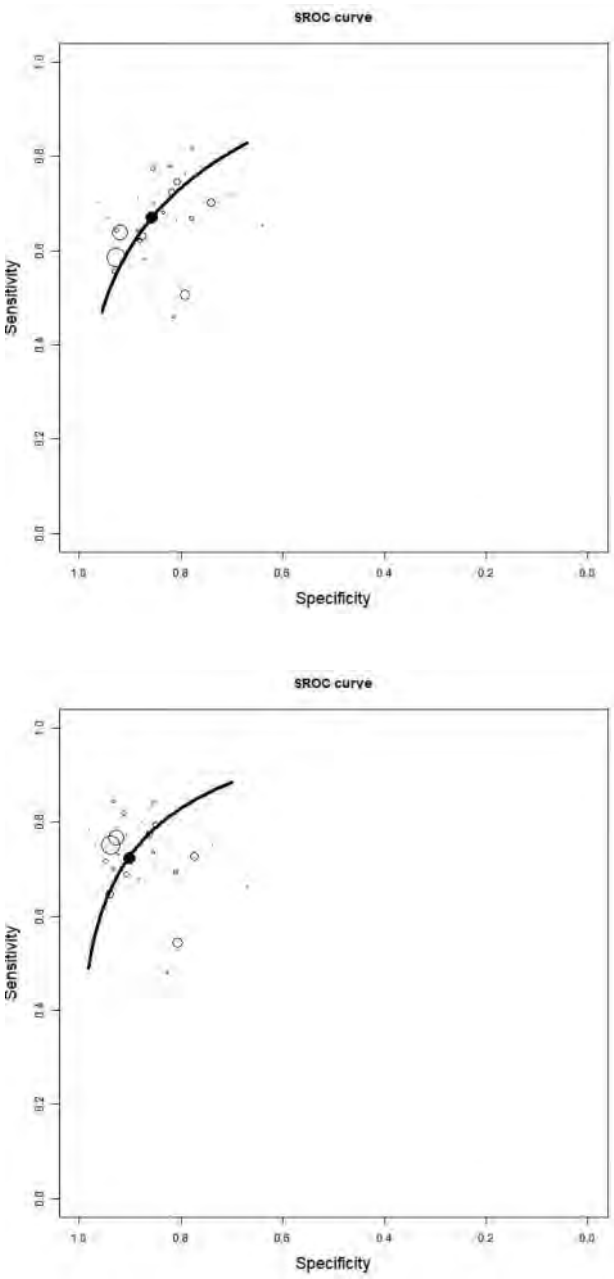


図 7　モデル#1（上）およびモデル#2（下）の結果
モデル#1 の統合値は感度 0.668（95%CI 0.610 – 0.722）、特異度 0.856(95%CI 0.817 – 0.890)でありモデル#2 では感度 0.723（95%CI 0.650 – 0.808）、特異度 0.900 (95%CI 0.854 – 0.947)である。

最後に

参照基準が不完全な場合には、直接疾患の有無を正確に知ることができない。そこで、疾患の有無を隠れ変数として取り扱い、今回述べたようなベイジアンの手法を用いて解析する方法が提唱されてきた[11-16]。診断法に関する研究の執筆ガイダンスとしてSTARD（The Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy）[17]が広く参照されているが、隠れ変数を用いる研究のSTARDとしてBLC-STARD（Standards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies that use Bayesian Latent Class Models）[18]が最近提唱されている。興味のある読者はこれらを参照されたい。また共分散の影響については1985年のVacek PM[19]の論文に始まり、いくつかの論文[20, 21]が発表されている。

今回用いたファイルはZIPファイルとして、http://zanet.biz/med/dl/imic/imic46.zip からダウンロードできる。解凍すると図8に示すファイルが得られる。Rを起動しBayesian_DTA_meta_with_BRugs.Rのファイルを開いてベイジアンメタアナリシスを実行する。また、Forest plotの作成にはdta_forest.Rのファイルを開いて用いる。

今回用いたRはVersion 3.5.1、OpenBUGSはVersion 3.2.3である。

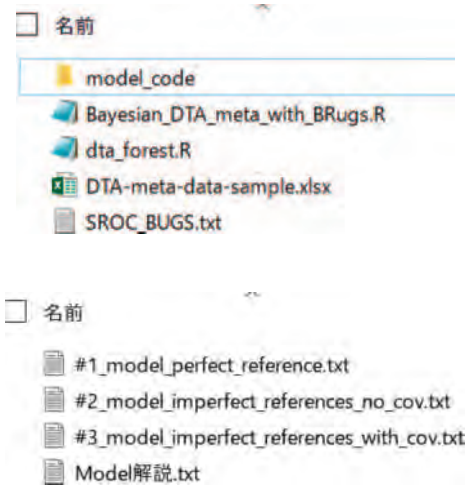


図 8　imic46.zip に含まれるファイル
下は model_code フォルダ内のファイル

文献

1) Dendukuri N, Schiller I, Joseph L, Pai M: Bayesian meta-analysis of the accuracy of a test for tuberculous pleuritis in the absence of a gold standard reference. Biometrics 2012;68:1285-93. PMID: 22568612
2) Nandini Dendukuri's web site (http://www.nandinidendukuri.com/)のPrograms for HSROC model (http://www.nandinidendukuri.com/software/diagnostic-meta-analysis/hsroc-programs)のWinBUGS programsで1. Reference test perfect, 2. Reference test imperfect, index and reference tests conditionally independent, 3. Reference test imperfect, index and reference test conditionally dependentの3種類のモデルに対するコード、スクリプトが提供されている。
3) http://openbugs.net/w/FrontPage
4) Thomas A, O'Hara B, Ligges U, Sturtz S: Making BUGS Open. R News 2006:6 (1), 12-17. (https://cloud.r-project.org/web/packages/BRugs/index.html)
5) Gordon M: Introduction to forest plots. 2017. https://cloud.r-project.org/web/packages/forestplot/vignettes/forestplot.html (The Comprehensive R Archive Network, CRAN https://cloud.r-project.org/web/packages/forestplot/index.html)
6) Doebler P, Holling H: Meta-analysis of diagnostic accuracy with mada. https://cran.r-project.org/web/packages/mada/vignettes/mada.pdf (The Comprehensive R Archive Network, CRAN https://cran.r-project.org/web/packages/mada/index.html)
7) Grosjean Ph: SciViews: A GUI API for R. 2014; UMONS, Mons, Belgium. URL http://www.sciviews.org/SciViews-R. (The Comprehensive R Archive Network, CRAN https://cran.r-project.org/web/packages/tcltk2/index.html)
8) Spiegelhalter DJ, Best NG, Carlin BP,van der Linde A: Bayesian measures of model complexity and fit (with discussion). J. Roy. Statist. Soc. B. 2002;64, 583-640.
9) BUGS tutorial. http://www.openbugs.net/Manuals/Tutorial.html
10) Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N: Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. Cochrane Database Syst Rev 2014;CD009593. PMID: 24448973
11) Qu Y, Tan M, Kutner MH: Random effects models in latent class analysis for evaluating accuracy of diagnostic tests. Biometrics 1996;52:797-810. PMID: 8805757
12) Wang Z, Dendukuri N, Zar HJ, Joseph L: Modeling conditional dependence among multiple diagnostic tests. Stat Med 2017;36:4843-4859. PMID: 28875512
13) Dendukuri N, Hadgu A, Wang L: Modeling conditional dependence between diagnostic tests: a multiple latent variable model. Stat Med 2009;28:441-61. PMID: 19067379
14) Schumacher SG, van Smeden M, Dendukuri N, Joseph L, Nicol MP, Pai M, Zar HJ: Diagnostic Test Accuracy in Childhood Pulmonary Tuberculosis: A Bayesian Latent Class Analysis. Am J Epidemiol 2016;184:690-700. PMID: 27737841
15) van Smeden M, Naaktgeboren CA, Reitsma JB, Moons KG, de Groot JA: Latent class models in diagnostic studies when there is no reference standard--a systematic review. Am J Epidemiol 2014;179:423-31. PMID: 24272278
16) Dendukuri N, Hadgu A, Wang L: Modeling conditional dependence between diagnostic tests: a multiple latent variable model. Stat Med 2009;28:441-61. PMID: 19067379
17) Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L, Irwig L, Levine D, Reitsma JB, de Vet HC, Bossuyt PM: STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. BMJ Open 2016;6:e012799. PMID: 28137831
18) Kostoulas P, Nielsen SS, Branscum AJ, Johnson WO, Dendukuri N, Dhand NK, Toft N, Gardner IA: STARD-BLCM: Standards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies that use Bayesian Latent Class Models. Prev Vet Med 2017;138:37-47. PMID: 28237234
19) Vacek PM: The effect of conditional dependence on the evaluation of diagnostic tests. Biometrics 1985;41:959-68. PMID: 3830260
20) Wang Z, Dendukuri N, Joseph L: Understanding the effects of conditional dependence in research studies involving imperfect diagnostic tests. Stat Med 2017;36:466-480. PMID: 27730659
21) Wang Z, Dendukuri N, Zar HJ, Joseph L: Modeling conditional dependence among multiple diagnostic tests. Stat Med 2017;36:4843-4859. PMID: 28875512

Lancet誌の発刊と社会改良家Thomas Wakley（下）

あいみっく＊連　載
論文発表の倫理 ㊶

山崎　茂明
Shigeaki Yamazaki
愛知淑徳大学　名誉教授

6．Wakleyの多忙な1日

Wakleyの多忙な日々が、具体的に紹介されたのは、2016年のClive Wakleyの論稿であり、編集者、議員、検死官としての働き振りが示されていた[15]。

朝の8時、WakleyはすでにLancetの編集オフィスに到着し朝食をとり、「読者からの手紙」への返信を書く。その日の検死予定を整理する一方、実際の検死を9時に開始するまでにLancet掲載記事の編集をした。彼は午後6時前に戻ることはほとんどなかった。昼食は、検死現場を検分するために馬車で移動する間に済ませたが、替わりに論文や記事を書くこともあった。検死官としての業務を終え、彼は議会の委員会へ出席したであろう。午後6時、編集オフィスに戻り、そこで彼は検死報告を書きあげ、移動中のメモを整理し、Lancetの編集を行った。次に、改革派クラブかベッドフォード・スクエアの自宅で夕食をとり、その後に下院へ向かった。議会からもどるのが、しばしば深夜に及んだ。ベッドに就くまえに、彼の関係する読者からの手紙欄の編集を終了させなければならなかった。

毎日15，6時間を仕事に投入し、60から70マイルを馬車で移動し、10編前後の検死調書をまとめ、いくつかの議会委員会へ出席し法令の制定に尽力した。驚くことに、Wakleyは12年間に渡り、毎週6日このペースで働いていたのである。検死官や議員として、Wakleyの仕事量の多さと多彩さを知るにつれ、一人の人物像を総合的に捉えることの難しさを理解できた。Wakleyには、対立する人も多く、それだけに正当な支持を得られなかったともいえる。

7．Wakley Streetの起こり

WakleyやLancetについての文献を集めてきたが、Wakley　Streetについて言及しているものは少ない。19世紀には、ロンドン郊外の労働者向きの住宅街とでも呼べる場所であり、Wakleyと、どのように関連しているのか明確にできなかった。Lancet創刊170年の1993年に、ライターで写真家でもあるJaffe[16]が、ロンドン市内のWakleyの事跡とWakley Streetを訪れ、1頁の記事を同誌に発表している。イングランドで初めての外科医の検死官として、専門的な知識をもとに科学的な検死を行ったことなど、Wakleyの偉大さが十分に社会に認められていないことに気づいた。Wakleyの名前を冠したストリートの存在は、人々が忘れられた社会改良家と出会う接点となる。しかし、Jaffeの訪れたWakley Streetは、「ゴーストでも出そうな、騒々しく、そして醜悪な通りである」と述べていた。

8．Wakley Streetを歩く

少々治安が悪いかもしれないが、実際に通りを歩き、その名の由来を調べることにした。2017年8月、地下鉄Angel駅からWakley Streetへ向かった。Wakley Streetは、City RoadからGoswell Roadへの一方通行の抜け道であり、長さは120ヤード（約113メートル）であった（図7）。道の中間に「カツ丼」店（Japanese Katsu & Teri-Yaki）があり、そこだけは賑わっていたが、通りは静かであった。Wakley Streetを抜けGoswell Roadをロンドン中心部へ1,400メートル南進すると、現在のLancet編集オフィスがあるバービカンセンターにつながっている。

Wakley Streetの場所などは、The Handy London Map & Guide（Bensons, 2014）などから見つけられる。19世紀のロンドンの古地図（図8）で調べてみる

図7　Wakley Street, London

と、異なる通り名が記載されていた。しかし、手書きされたような字体のためか、判読できなかった。そこで、ウエルカム図書館のレファレンス・ライブラリアン（Ms. Harkins）に尋ねると、Sidney Streetであると教えてくれ、さらに20世紀前半にWakley Streetへ名称変更されたらしいとGoogle検索から明らかにした。そして、最終的な確認のための資料と専門のガイドとして相応しいイズリントン地域歴史センターのarchivist（Ms. Melrose、文書専門員）に電話し訪問の約束までとってくれたのである。

9．Wakleyの再評価

ロンドン・ストリート名事典によれば[17]、1936年5月18日に、Sidney StreetがWaklay Streetに変更されていた。そして、改名の理由は医学界に果たしたThomas Wakleyの貢献に応えるためであった。Wakley Streetは、12世紀に創設された聖バーソロミュー病院が所有する土地にあり、病院の管理者に命名の権利があった。病院がその規模を拡張し、所有する土地にも住民が増え、通りも整備されていった。新しい道路の名前には、病院の著名な医師名が当てられてきた。この著名な医師としてWakleyが評価され、新しいストリート名に採用された[18]。しかし、聖バーソロミュー病院は、Lancet創刊時においてWakleyの批判の対象であり、当時の主要な医師であったJohn Abernethy[19]とは、院内講義記録が承諾なしにLancet誌へ掲載されたことで対立し、著作権をめぐる係争関係にまで発展していた。そのような関係が存在していたために、1930年代にSidney StreetをWakley Streetに変更する提案には反対もあったが、最終的に了承された。

Lancetは、創刊号の巻頭に、聖トーマス病院で開催されたAstley Cooper[20]の外科講義を載せた。Cooperは、当時もっとも名の知れた外科医であり、読者の関心も高くLancetの成功に寄与した。この時も、Cooperは自分の講義がLancetに掲載されることを知らなかった。著作権違反であると考えたが、医学界の改革を目指しているWakleyの姿勢に共感し、Lancetへの掲載を承諾した。

1936年に、聖バーソロミュー病院の土地に住宅が建てられた時、Finsbury地区の下院議員として、またWest Middlesexの検死官として医療改革に努めたWakleyの貢献を、通りの名に残すことで顕彰しようとする声が、病院評議会で認められた。こうして、Sidney StreetはWakley Streetに名称を変えた。イズリントンの地域歴史センターに保存されているArchaeological Deskbased Assessment of Land at 29-30 Wakley Street Islington（Andrew Dufton MSc）のなかで、「通りは、Thomas Wakley（1795-1862）の栄誉を祝し改名された。刑務所や救貧院における虐待の現状を検死により明らかにした検死官としての貢献もあり、1835年にはFinsbury地区の議員に選出された。」と、その改名の理由が記録されていた。

Wakley Streetが、20世紀に出現した経緯から、議員（MP）や検死官（coroner）としての寄与や、大病院との掲載記事をめぐる対立などが見えてきた。聖バーソロミュー病院の所有する土地に、Wakleyの名を冠したストリート名に変えるのは、ライバルや敵対関係といった過去を超えて、社会改良家としてさまざまな権威と闘ってきたWakleyへの敬意を示すものであろう。

10．創刊時の編集オフィス

Lancet創刊の地はどこか。Wakleyの最も信頼できる伝記は、Sprigge による“The Life and Times of Thomas Wakley”である[21]。Spriggeは、Wakleyファ

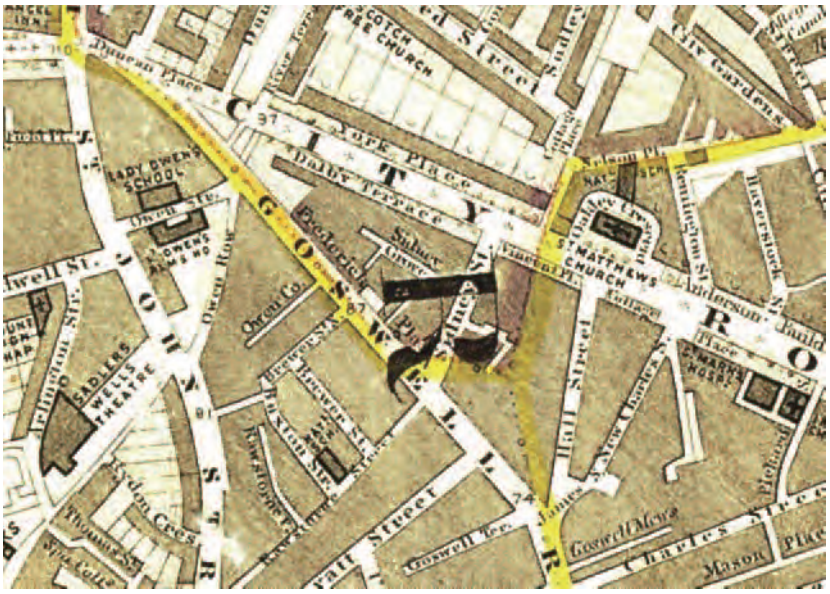


図8　図中央に、現在のWakley Streetに変更される前の名前であるSidney Streetが確認できる
（出典：http://www.mappalondon.com/london/north-east/clerkenwell.jpg）　Map of London 1862-1871

ミリーに属さない、最初のLancet誌の編集委員長である。その伝記の8章冒頭で創刊号の奥付について、印刷と出版はG.L.Hutchinsonであり、Lancetオフィスはストランド210であると記していた。創刊号を含め、初期の号は増刷されており、印刷出版がA.Mead（ストランド201）によるものもあった。

ストランド210の場所が、なぜ選ばれたのだろうか。現在、その住所には、Daly's Wine Barが店を出している（図9）。2015年9月の訪問前に日本から手紙を出していたが返信はない状況であった。店の人が質問や撮影に協力してもらえるか、少し気がかりもあったが、ラッセルスクエアのホテルから歩いていくことにした。

図9　Lancet創刊時の編集オフィスがあった場所：210 Strand
（写真撮影：2015年9月4日）

ワインバーの前に立ち、周辺を眺めてみると、通りの向かい側に、教区教会である聖クレモント教会があり、そしてこの北側に王立裁判所が1882年に創設された。さらに、外科医の質の維持や教育を主導する王立外科学会があった。Lancetの発行にあたり、この3機関との関係や動静に注意が必要であるだけに、絶妙な場所であることが実感できた。また、出版社や印刷所が軒を並べ、編集人やライターが集うフリート通りも近い。政治の場であるウエストミンスター地区から離れていることも利点かもしれない。発刊の地は、正面から医療の問題と向き合い、広く伝達していくのに最適な場所であった。

11．おわりに

Wakley Streetを歩くことと、名前を冠した通りの生まれた理由、そして改名した年月日をはっきりさせるのが、2017年夏のロンドン行きのひとつの目的であった。ウエルカム 図書館のレファレンデスクで、ロンドンの古地図（ネット上にある）に記載されていた読みにくい通り名を教えてもらうことから始め、最終的な確認はイズリントン地域歴史センターを訪問することであると教えられた。Wakley Streetは短い抜け道で、現在のバービカンセンターにあるLancet誌編集部まで歩いて15分と近い。

これからも、社会の不正と戦ったWakleyの実像を明らかにしていきたい。

文献・資料

1) LeFanu WR. British Periodicals of Medicine 1640-1899. Baltimore: Johns Hopkins Press; 1938.
2) McMenemey WH. The Lancet 1823-1973. Br Med J 1973; 3:680-4.
3) Cheng TO. Thomas Wakley and the Lancet. Int J Cardiol 2012; 162: 1-3.
4) "Wakley, Thomas" In. Oxford Dictionary of National Biography. Oxford: Oxford University Press, 2004.
5) Rennison N. The London Blue Plaque Guide.4th ed. The History Press,2015.
6) Monteath AT. Battling Surgeon. Harefield Hospital Gazette, August 1962.
7) The founding of the Lancet. Lancet, Oct.6, 1923:687-91.
8) Bostetter M. Journalism of Thomas Wakley. In: Wiener JH.Inovaters and Preachers. London: Greenwood, 1985. p.275-292.
9) 山崎茂明．Lancet創刊者Thomas Wakleyへの旅（上）．日本医事新報 2004; No 4204:43-47.
10) 山崎茂明．Lancet創刊者Thomas Wakleyへの旅（下）．日本医事新報 2004; No 4205:78-80.
11) Boyle M. From the grave…: Rest in peace, without comment. Lancet. 2003; 362: 2125.
12) "Long, John St. John". Oxford Dictionary of National Biography. Oxford: Oxford University Press, 2004.
13) Hempel S. John St John Long: quackery and manslaughter. Lancet. 2014; 383: 1540-1.
14) Bartrip PWJ. Mirror of Medicine: The BMJ 1840–1900. Oxford: Oxford University Press, 1990, p.41.
15) Wakley C. Against the elite. Journal of the Islington Archaeology & History Society 2016; 6(3): 10-1.
16) Jaffe D. Wakley Street. Lancet. 1998; 352: 175.
17) London County Council. Names of Streets and Places in the Administrative County of London. Fourth Ed. London: County Council.
18) Wakley and Barts. Lancet, June 6 1953: 1159.
19) Eponymous streets. St. Bartholomew's Hospital Journal. May 1953:99.
20) Jones R. Thomas Wakley, plagiarism, libel and founding of the Lancet. J R Soc Med. 2009; 102: 404-10.
21) Sprigge SS. The Life and Times of Thomas Wakley. Facsimile of 1899. New York: Krieger Publishing, 1974.

この人 この研究

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。

Hiroshi Sasaki

佐々木　浩 先生　ささき　ひろし先生

Profile

現職
ハーバード大学ヴィース研究所 Peng Yin 研究室　博士研究員

経歴
2005年3月　東京大学理学部　卒業
2007年3月　東京大学大学院理学系研究科修士課程　修了
2007年4月 – 2010年3月
日本学術振興会特別研究員（DC1）
2011年3月　東京大学大学院理学系研究科博士課程　修了、博士（理学）
2011年4月 – 2015年6月
東京大学分子細胞生物学研究所RNA機能研究分野　助教
2015年7月 – ハーバード大学ヴィース研究所Peng Yin研究室
博士研究員（現職）
2015年7月 – 2017年6月
上原記念生命科学財団ポストドクトラルフェロー

ゲノムDNAをナノスケールで観る

DNAは核内にどのように詰まっているか？

1個のヒト細胞がもつ46本の染色体、すなわちヒトゲノムDNAをすべてつなぎ合わせると、長さはおよそ2メートルになります。これが、直径およそ30マイクロメートルしかないヒト細胞核に詰まっています。もし細胞核がバスケットボール大であれば、DNAの長さは50キロメートルにもなる計算です。こんなにも長いDNAが、どのようにして小さな核内に詰まっているのでしょうか？

この謎に挑戦するため、いま私は、DNAナノテクノロジーを用いた超解像観察技術、in situハイブリダイゼーション（ISH）、そして先進的な顕微鏡技術を組み合わせることで、1細胞の中にあるゲノムDNAの姿をナノスケールかつ3次元で直接捉える技術の開発とその生物学応用を目指して研究しています。本稿では、この技術の概要について説明したいと思います。

“ Seeing is Understanding ”

大学院時代はアミノアシルtRNA合成酵素のX線結晶構造解析、その次はRNAサイレンシング複合体形成過程の1分子リアルタイムモニタリング、そしていまはゲノムDNAの超解像イメージングに取り組んでいます。節目節目で研究テーマも手法も大きく変えてきたのですが、自分の中ではどの研究も「直接観る」という点で一致しています。私はいつも「ナノスケールの構造やダイナミクスと生命現象の関係を直接観察する」という興味に突き動かされて、研究してきました。

私にとっての転機となったのは、学位取得後に泊幸秀先生（東京大学）の研究室に加わり、全反射顕微鏡による1分子観察システムを立ち上げたことです。大学院時代にはほぼ扱うことがなかった光学顕微鏡について、共同研究者の多田隈尚志先生（東京大学、現・大阪大学）から顕微鏡光学の基礎と組み立てのイロハを学びました。これがきっかけとなり、光学顕微鏡を使って1つの分子あるいは1つの細胞を直接観ることで、生命現象の成り立ちやそのばらつきを解き明かすおもしろさに目覚め、現在に至っています。

この20年で、生命現象やその構成要素を直接観る技術は飛躍的に進歩しました。光学顕微鏡の世界では、光の波長よりも小さいものを観察する超解像顕微鏡法（Klar et al., PNAS 2000; Gustafsson, J. Microscopy 2001; Betzig et al., Science 2006; Rust et al., Nat. Methods 2006）、生きたままの細胞を高分解能で観察する格子光シート顕微鏡法（Chen et al., Science 2014）などが、これまでの細胞・組織観察を一変しました。また構造生物学の世界では、クライオ電子顕微鏡技術が席巻しています。こうした観察技術は、次世代シーケンサーに代表される網羅的解析技術と組み合わさって、生命現象の謎を次々と解き明かしています。

まさに“Seeing is Believing”から“Seeing is Understanding”へと変わりつつあるといえる生物学の世界で、これまでに観ることが生体構造を明らかにする技術を開発し、実際に生物学に応用するというのが、いまの私のモチベーションとなっています。

間期染色体の立体構造

ゲノムDNAの立体構造は、いま生物学上の大きな問いとして注目されています。DNA染色試薬を用いて、細胞核を顕微鏡観察すると、分裂期の細胞核の中には凝縮した分裂期染色体の姿を観ることができますが、間期の細胞核では、DNAはほぼ一様に広がっており、リボソームRNAが集まっている核小体を除いて、特に明確な構造は見当たりません。しかしこの10数年の研究、特にchromosome conformation capture（3C）と呼ばれる網羅的なゲノム相互作用検出法の開発により、間期の核内でも、DNAはランダムに詰まっているわけではなく、DNA配列に依存した、秩序だった3次元構造を色々なスケールでとっていることが明らかになってきました。さらに、間期染色体がとる空間配置が、エンハンサー・プロモーター相互作用をはじめとした複雑な遺伝子発現調節に重要な役割を果たしていることや、空間配置の異常が遺伝性疾患やがんと関係することがわかってきています。

その一方で、3C法に基づいた研究の多くは、細胞集団を実験サンプルとして使い、その平均について解析しているため、実際に1つの細胞の核内でDNAがどう折り畳まれているのか、細胞ごとにどの程度ばらつきがあるのかについては、まだあまりわかっていません。このような場合に、顕微鏡観察は、1つの細胞レベルの現象を観る方法としてとても強力です。しかし、ゲノムの立体構造は可視光の波長よりも小さいため、回折現象により、通常の光学顕微鏡では観察することができません。こうした理論上の限界から、1細胞核内のゲノムDNAの立体構造については、まだ多くの謎が残されています。

私は、通常の光学顕微鏡で観察することができない、ゲノムDNAの微細な構造や空間配置を観察するために、1.）2本の短い相補DNA鎖の一時的な結合を利用して超解像観察を行うDNA-PAINT、2.）ゲノム配列データからオリゴプローブを設計するOligopaints、3.）補償光学などの先進的な顕微鏡技術、これら3つを組み合わせて、ゲノムDNAのin situ 3次元多色超解像イメージング法の開発に取り組んでいます。

ゲノムの3次元超解像観察

いくつかある超解像顕微鏡技術の中でも、最も高い分解能を実現する技術が、1分子局在化顕微鏡法（Single-Molecule Localization Microscopy; SMLM）です（図1）。観察したい分子を何らかの方法で蛍光標識しても、一度のすべての蛍光分子を光らせてしまうと、通常の光学顕微鏡では、光の回折によりぼやけた像としてしか観察することができません（図1左）。SMLMではこの問題を克服するために、点滅する化学的性質をもつ蛍光分子や蛍光タンパク質などを用いて、観察したい分子をランダムに点滅させます（図1右）。ある瞬間に観察された輝点が1個の蛍光分子に由来している状況を作り出すことで、輝点の重心位置から、分子の位置を光の波長よりも細かい精度で推定することができます。このような分子の点滅をある一定時間ビデオ撮影すれば、視野内にあるすべての分子について点滅を記録することができ、そこから本来の分子の姿を再構築することができます。これがSMLMの基本原理です。

ランダムな点滅を作り出すために、私たちはDNA-PAINT（DNA Points Accumulation for Imaging in Nanoscale Topography）と呼ばれる技術を使っています（Jungmann et al., Nano Lett., 2010; Jungmann et al., Nat. Methods, 2014）。DNA-PAINTは、短い相補的な1本鎖DNA同士が結合・解離を繰り返すことを利用した、超解像観察技術です（図2）。まずプローブや抗体などを使って、ドッキング鎖と呼ばれる8〜10塩基の短いDNA1本鎖を目的の分子に配置します。次に、ドッキング鎖と相補的で、蛍光分子をもつイメージャー鎖を含むバッファを添加します。すると、ドッキング鎖とイメージャー鎖は、実時間内で結合と解離を繰り返します。これを、全反射顕微鏡やスピニングディスク共焦点顕微鏡と組み合わせると、バッファ中に浮かぶイメージャー鎖からの蛍光は除外されるため、ドッキング鎖とイメージャー鎖が結合している時のみ、輝点が観察され、これを超解像観察に用いることができます（Jungmann et al., Nat. Methods, 2014; Schueder et al., Nat. Comm., 2017）。点滅する化学的性質をもつ蛍光分子（STORM）や蛍光タンパク質（PALM）を使う方法と比べ、DNA-PAINTはどのような蛍光分子でも使うことができる、DNA配列設計やバッファ条件を変えることで点滅の頻度を自由に制御することができる、直交性のあるドッキング・イメージャー鎖のペアを複数設計することで1種類の蛍光分子を使って多色観察ができる、といった利点をもっています。

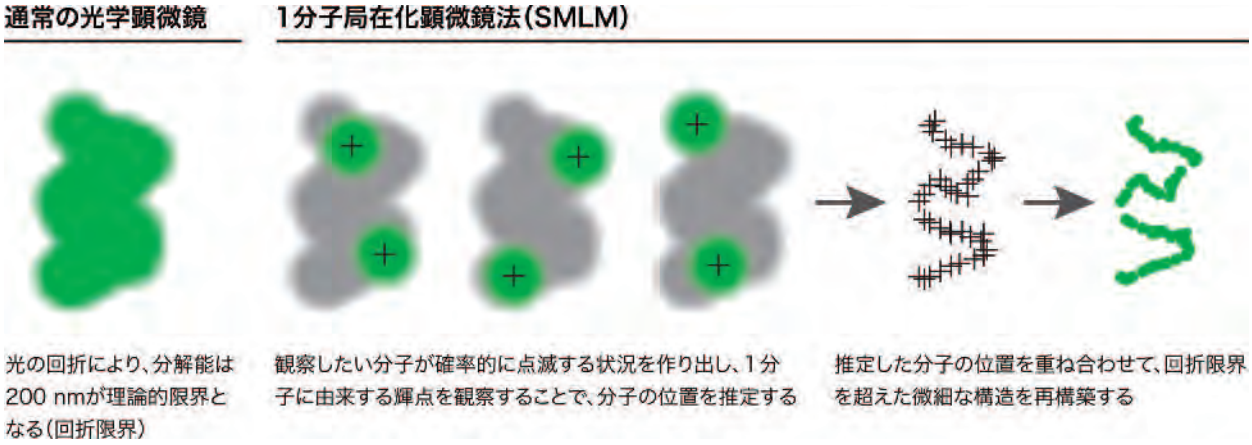


図1　1分子局在化顕微鏡法の原理

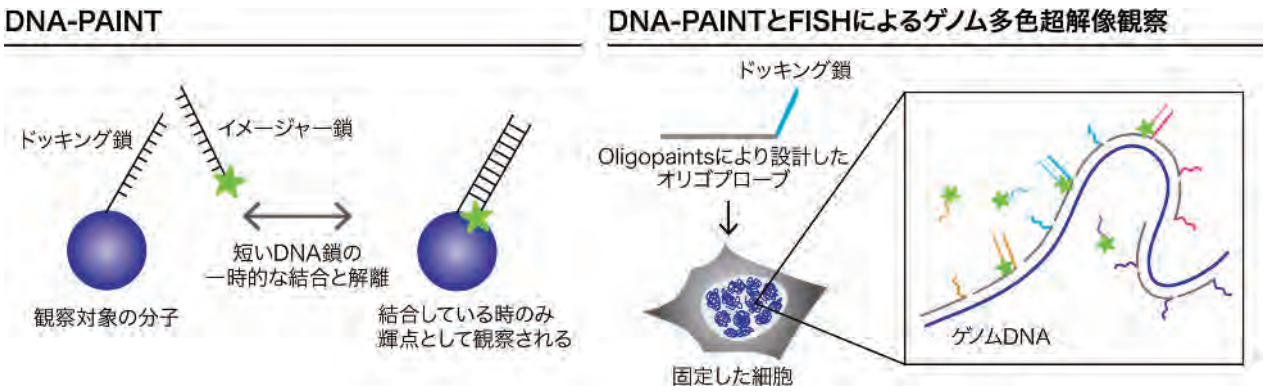


図2　DNA-PAINT の原理

このDNA-PAINTと組み合わせて、ゲノムを可視化する技術がin situハイブリダイゼーション（ISH）です。ISHは1960年代後半から70年代初頭に開発されて以降、任意のゲノム領域を選択的に顕微鏡観察する技術として広く利用されています。固定した細胞に、観察したいゲノム領域と相補的な配列をもつオリゴプローブを加え、ハイブリダイズさせることで、目的の領域のみを標識する技術です。一般的な実験プロトコルでは、ゲノミックPCRを使って分子生物学的にオリゴプローブを調製しますが、真核生物のゲノムに頻繁に現れるリピート配列を避け、特異的なプローブを調製することは簡単ではありません。そこで私は、バイオインフォマティクスを用いて、ゲノム配列から直接プローブ配列を設計し、化学合成DNAライブラリの形でプローブを調製するOligopaints（Beliveau et al., PNAS 2012; Beliveau et al., Nat. Comm. 2015）と呼ばれる方法を使うことで、超解像観察に耐えうる非常に特異性の高いプローブを実験に利用しています。

これらの実験技術のもつポテンシャルを最大限に引き出すために用いるのが、先進的な顕微鏡技術です。特に、私が組み立てたカスタム全反射顕微鏡には、補償光学システムを導入することで、光学性能を大幅に向上させています。補償光学とは、もともと天体望遠鏡のために開発された技術です。宇宙の遥か彼方にある恒星からやってきた光は、最後の最後で地球の大気によって波面が乱されるために、きれいな像を結ぶことができません。この問題を解決する方法の1つは、大気圏外に望遠鏡を設置する（ハッブル宇宙望遠鏡）ことですが、メンテナンスなどの問題から運用には大きな制限がかかります。そこで日本のすばる顕微鏡を含む一部の天体望遠鏡では、光学系の中に、非常に高い精度でミラー面を押したり引いたりするアクチュエーターを複数搭載した可変形状ミラーを組み込み、大気による波面の乱れをリアルタイムに相殺し、補正する補償光学が利用されています。

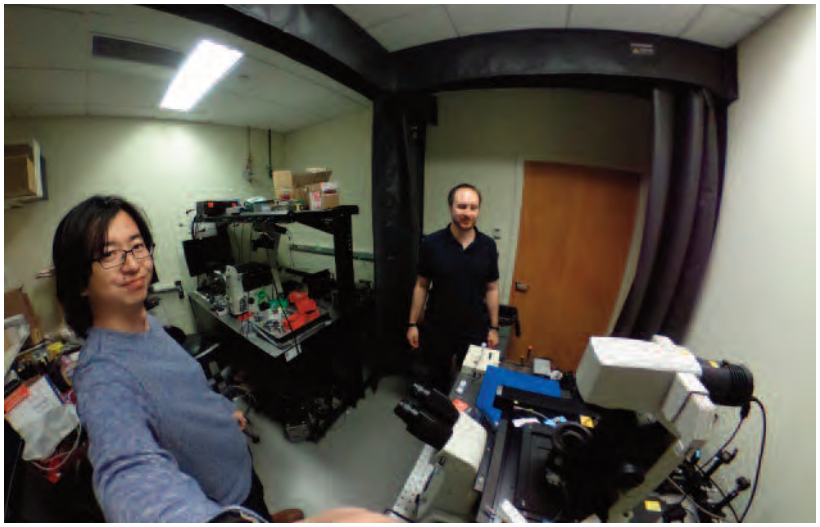
顕微鏡観察の場合は、サンプルや対物レンズオイルなどによる屈折率の違い、あるいは光学系に存在する収差によって、光が乱されます。天体望遠鏡の場合と同様に、可変形状ミラーを使ってこれを補正することで、理想的な顕微鏡像を得ることができます。さらに補償光学システムを利用して、あえて人工的な非点収差を加えることで、1分子に由来する輝点が焦点面からどれだけ上下に離れた位置から来たか、というZ軸方向の位置情報を得ることも可能になります。こうした技

術を用いることで、XY方向に12ナノメートル、Z方向に25ナノメートル程度の非常に高い空間分解能での超解像観察を実現することができます。

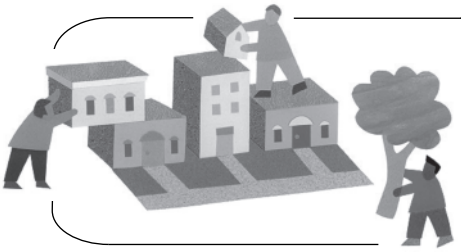
おわりに

アメリカに移り、このプロジェクトを始めてからあっという間に3年が過ぎました。生物学者という立場で技術開発に携わったことで、これまでにない技術をつくる面白さと難しさの両面を味わうことができました。本稿で紹介した技術はまだ論文としては未発表ですが、技術としてはほぼ完成し、いまは観察データを取得しては解析している毎日です。私だけでなく、ゲノム立体構造に興味をもつ世界中の生物学者の皆さんが、この技術を使って未知の生物学問題に取り組める日はもうすぐです。

最後になりますが、最近出版された日本生物物理学会誌「生物物理」に海外だよりという形で、どうして海外に渡り、顕微鏡とDNAナノテクノロジーを組み合わせる研究を始めることになったか、また海外での研究生活はどういうものかについて寄稿しています。興味のある方はどうぞご覧ください（生物物理 58巻4号）。



顕微鏡部屋での同僚との一コマ（左が筆者）



IMIC 回想・・・財団創設時からの思い出 ⑦

高田　宜美

創立25周年式典、パーティが平成9年10月3日（1997年）に明治記念館で華々しく開催されました。あいみっく創立25年記念号も出版され、鳥居泰彦慶應義塾長、猪瀬博学術情報センター所長、監督官庁の雨宮忠文部省学術国際局長と谷修一厚生省健康政策局長、森岡茂夫日本製薬団体連合会会長（山之内製薬会長）、海外からはNLMのDirector Dr. Donald. A.B. Lindberg、 British Library の Bibliographic Services and Document Support のDirector Malcolm Smith、元IMIC理事長の牛場大蔵氏、前理事長の外山敏夫氏、JMLA会長の川村貞夫氏ほか関連財団の各理事長から多くの祝辞をいただきました。森岡会長からは平成5年の困難な時期を乗り越え着実に発展させたことへの記述もありました。明治記念館でのパーティでは祝辞をお書きいただいた方々のご臨席をいただきましたが、NLMとBLからのメッセージは筆者が代読いたしました。“Memories of Eighteen Years with IMIC”と祝辞も執筆していただいていたMary Louise Robbinsさんに英語の発音をチェックしてもらい最も関連の深かった海外の機関の館長や所長の祝辞を代読できたのは今でも大変光栄に感じております。

創立25周年式典に続き、大阪と東京で記念講座を開催しました。あいみっく創立25年特集号（Vo.19. No.1,1998）も発行され、筆者も編集委員として参加しました。式典での記念講演は国立がんセンター名誉総長の末舛恵一先生の「科学と技術」と慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科委員長の相磯秀夫先生の「データウエアハウスと医学情報」でした。また、大阪での記念講座は慶應義塾大学医学部形成外科教室の小林正弘先生の「インターネットの医学応用　情報のデジタル化と情報発信」、東京での記念講座は帝京大学薬学部堀美智子先生の「医療現場に必要な医薬情報」でそのすべてが掲載されています。記念講演も記念講座も内容はインターネットを利用した医学・薬学情報の収集・応用・発信と設立20周年の時とは一転してデジタル化やマルチメディアについての記事が多く書かれておりました。

谷戸常務の女性管理職登用計画が実って、25周年記念誌の編集委員は筆者も含めて女性が6名、男性1名でした。設立後しばらく「ズボンをはいた（男性）管理職」と揶揄されていたことを想うとこの時期は女性優位の時期でした。少ない男性管理職の一人だった酒井課長が富士山登山で滑落死するという悲しい出来事もありました。前日の夜まで一緒に仕事をし、8時頃に「今回はあまり気が進まないけれど、エベレスト登山を目標にしているので行かなければ」と言って別れましたが翌朝には他の隊員と共に滑落してしまいました。当時、IMICは山中湖村に設立された慶應の医学情報センターの保存書庫であった山中資料センターの管理を平成7年（1994年）から請け負っておりましたが、山中資料センターで勤務していた高村さんにご遺体を引き取ってもらいました。筆者の隣のデスクでしたのでしばらくお花が飾られていた光景を思い出します。

谷戸常務から情報調査開発部、情報資料部（大阪分室含む）、図書資料館など収入を産む部門殆どを兼務することを命じられました。少しの間、我慢して頑張ってもらえば管理職を作るからと言われましたが多忙を極めました。暫くして課長代理であった女性たちが次々と昇格し女性管理職が多く誕生したました。谷戸常務は女性管理職の登用が一段落すると、次に外部の製薬会社や商社から部長級の男性管理職を採用し組織強化を図る計画だったようですが、業務内容が余りにも違うことで過去の経験を生かして活躍できた人は少なかったと記憶しています。筆者の隣のデスクに配置された大手商社出身の方は過去の業務で集めた名刺を見せて、当初は業務の拡大、新規顧客の獲得に意欲的でしたが、それまでに経験していた機械の販売と文献情報の提供とは全く違いなじめなかったようでした。女性職員に「これをコピーして」、「この文章を打っておいて」と頼んでいましたが、悉く「そんなことはご自分でやって下さい。ここでは当たり前のことです！」と言われてしまい、とうとう出社拒否状態となり1か月ほどで退職となってしまいました。最後は煉瓦館の入口まで来て筆者に電話、引き出しに置いてきた名刺箱と傘を1階まで持ってきてほしいと言ってきましたのでお渡ししました。

JMLAの講習会で「医学図書会員のための英文手紙」というタイトルで講師を務めたところ（写真）、日本図書館協会から「図書館員のための英会話ハンドブック」国内編を出版したいとのことで共著者として参加しました。すでに海外編として海外の図書館を訪問した際の英会話ハンドブックは出版されていました。国内編は図書館カウンターに外国人が訪問してきた際の英会話と簡単な図書館で必要な英文手紙のサンプルを

JMLA の講習会での講師風景

「図書館員のための英会話ハンドブック」（国内編）

ビデオ「図書館員のための英会話」（基礎編、応用編）

掲載いたしました。初版は平成9年（1997年）で、その後数回の版を重ねましたが、最近まで参考図書として販売されていたようです。（写真）上智大のカナダ人の先生に英語のチェックをお願いし、図書館や情報関係の5人による共同執筆でした。この本を基にして紀伊国屋書店の関連会社で図書館向けの映像の企画などを手掛けていた株式会社ポルケが上下2巻「図書館員のための英会話」基礎編、応用編のVHSビデオを制作いたしました。筆者も制作員の一人として参加しました。このビデオには慶應の日吉キャンパスの図書館や信濃町煉瓦館とIMICの2階の受付付近が写っています。（写真）

10年に亘って理事長職を務められた齋藤和久氏に代わり平成10年3月31日付（1998年）で藤野豊美氏（形成外科）が初の臨床出身者の理事長となられました。まず理事長室で整形外科と形成外科の違いを面白く解説していただき親近感を抱きました。訪問客も基礎系の研究者より臨床の医師や製薬会社関係者が多くなってきました。職員の忘年会でも素晴らしい景品を用意され、ジャンケンゲーム等で職員と親しく接していた笑顔が印象に残っています。明治記念館での職員の忘年会で筆者は藤野理事長とのジャンケンゲームに最後まで勝ち抜き、理事長自らお買い求めて持参されたGodivaのチョコレートをゲットしました。黒い布製のファンシーな箱は中に仕切りがついており、今でも装飾品の仕分け箱として使用しています。この頃には嘱託以上はパソコンによるメールが使用できましたので、藤野理事長は職員とざっくばらんに接触し幅広く職員の意見に耳を傾けました。時には若手の嘱託たちと直接メール交換し、管理職がその内容を知らないこともありました。平成10年か11年（1999年、2000年）の真夏の週末に管理職研修として軽井沢にある藤野理事長の別荘で合宿がありました。内容は主に大阪分室の扱いを独立組織とするか、情報資料部の1部門がよいのかが中心的な話題だったと思います。大阪分室は昭和60年（1985年）に西八千代ビルに新設し、その後平成3年（1991年）に三星高麗橋ビル、平成8年（1996年）には豊田日生北浜ビルに移転していました。大阪で採用した職員が多く、意思疎通や収支問題などで意見の対立がありましたが、この合宿では結論には至らなかったと思います。藤野理事長別荘での朝食は理事長自ら整えられ、ランチは近くのお気に入りのレストランへご案内いただきました。昨年の12月に「年をとりましたので、そろそろ年始の挨拶は終わりにしたい」とのご連絡を受け、もう20年近く前のことになるのかと、あらためて月日のたつのは早いと感じております。

藤野理事長は約2期4年間理事長職を務められ平成14年6月（2002年）にお辞めになられました。平成14年12月には慶應医学部出身、新潟大学で消化器内科医の朝倉均先生が理事長に就任されることが決まっておりましたのでそれまでの半年余り、慶應義塾常任理事の黒田昌裕先生（経済学）が理事長職を務められました。常任理事との兼務でしたので、IMICの業務については深く関与されませんでしたが、お生まれが筆者と同じ石川県でよく郷里のことを話しました。ある時、数人の管理職が理事長室に呼ばれて「IMIC出身者から常務理事を出していくようにしないといけないと思うが、どのように考えますか？」と質問されました。筆者もそろそろその時期にきているのではないかと思い賛同いたしました。当面は慶應出身者が望ましいのではないかとのお考えでした。それからかなり時間が経過して同僚であったIMIC生え抜きの加藤均さんが平成23年4月1日付で（2011年）に常務理事に就任されたことは大変嬉しく思います。設立から40年目のことになります。

先日、筆者が関与する出身校の会合で50人程度の集まりがありました。その日の来賓の方とお話しした時のことです。その方はIMICの賛助会員であった某製薬会社の前社長さんで若いころに慶應医学部担当で文献の依頼で通っていましたよとのこと。その会話を聞いて元、F製薬のMRだった人が「そうそう、いつも文献

を取りに行ったなー」と言って会話に加わりました。全く違う種類の会合でIMICの存在を思い起こさせてもらいました。その少し前に、大学卒業後、医学者を目指し医学博士の称号を取った方が、論文作成のためにIMICの翻訳を利用して煉瓦館に通いましたと言っていた方にもお会いし親しくしております。医学部を持たない大学出身者にもIMICの存在、利用者が結構いるのだと驚きました。設立して50年近く経過するとその名は結構知られているのだと嬉しく思いました。

いろいろな業務に関わりましたが、最後の10年間は渉外部長として営業活動をいたしました。特に著作権の許諾、ライセンス処理などに関わり、賛助会員会社には足しげく通い説明いたしました。毎年、12月の第1週にロンドンで開催されていた正式名称は忘れましたが、International Online Meeting に数回出席いたしました。この会合はBritish Library Document Supply CenterとElsevier社はじめ多くのヨーロッパ系の大手商業出版社の出展が多くありました。また、英国のCLA（Copyright Licensing Agency）や商業出版社が著作権問題を大々的に取り上げてプレゼンがあり、ブースも設けていました。IMICでも今後の対応を真剣に検討すべきであること、包括的な契約で簡便な処理が可能かなどに関心を持ち資料収集しました。ベルギーにあるIFRRO（International Federation of Reproduction Rights Organization）の動きにも注意を払っていました。国内では学術著作権協会、商業出版社、特に医学書院を中心として設立されたJCLS（現在はJCOPY、出版著作権管理機構）との契約に関わり、文化庁の文化審議会著作権分科会の会合にも出席しておりました。ロンドンの会議に最後に参加したのは退職の1年前に遠藤常務から研修のため若手の職員も一緒に連れて行ってほしいとのことで、秦さんと原さんと出席いたしました。渉外部で計画したユーザー会でもこの時期は新規プロジェクトと共に著作権処理情報はテーマとして取り上げました。

定年退職の数日前の平成17年1月末にユーザー会が明治記念館で開催されました。朝倉理事長の「高田さんがいる内に開催して下さい」とのご意見で通常2月に開催されていた年に1度のユーザー会を早めて開催しました。2月からは直前に慶應から出向された原田常務理事に要望され、これまでに築いた外部機関関係者の紹介、著作権処理業務などを中心として引き続きやってほしいとのことで、2年間顧問として務めました。これまで7回にわたって設立時から30年ぐらいまでの筆者が関与、担当した業務や出来事を思い起こしてみました。思い起こせば二次情報誌をめくって目で情報を探したり、タイプライターを叩いたりしていた時代から現在のパソコンで処理する時代になりましたが、さらに数十年後にはどうのように変化するのか興味深いことです。その後のことは現在の職員も経験したことになりますので、この辺で終わりにしたいと思います。現在でもGoogle Alertsの著作権と製薬企業、著作権情報センターのCRICメールマガジンが日々配信され、また、JMLAの理事を短期間やっていたからか「医学図書館」が送られて来ており、時々はIMIC時代の業務を思い出しております。6月末に、IMICに入る前に2年間過ごした沖縄の離島と那覇を旅行しました。日本に復帰したのは1972年であちこちの記念碑にこの年を銘記してありました。この同じ年にIMICが設立され、同じ年に50周年を迎えることになります。今後もますます発展して医学情報提供分野で社会に寄与できる財団として成長続けることを祈念いたします。現在はバックグラウンドもスキルも異なる優秀な職員が多いことと思います。最近、公開されているホームページで、一般財団国際医学情報センターの業務計画、予算、決算などの報告を見てみました。規模も大きくなり立派に運営されているようで大変嬉しく思っております。1972年の設立時にほんの足掛けのつもりでIMICに就職したつもりでしたが、35年間のIMIC勤務でした。設立時に活躍された、津田常務をはじめとして、初代橋本理事長、2代目牛場理事長、3代目外山理事長、4代目斎藤理事長はすでに故人となられましたが、設立50周年は盛大にお祝いしていただきたいと思います。

渉外部で作ったIMIC グッズとポトス
退職日に煉瓦館2階入口にあったポトスの葉を持ち帰って水栽培していたのが10年近くたっても枯れないでいます

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。

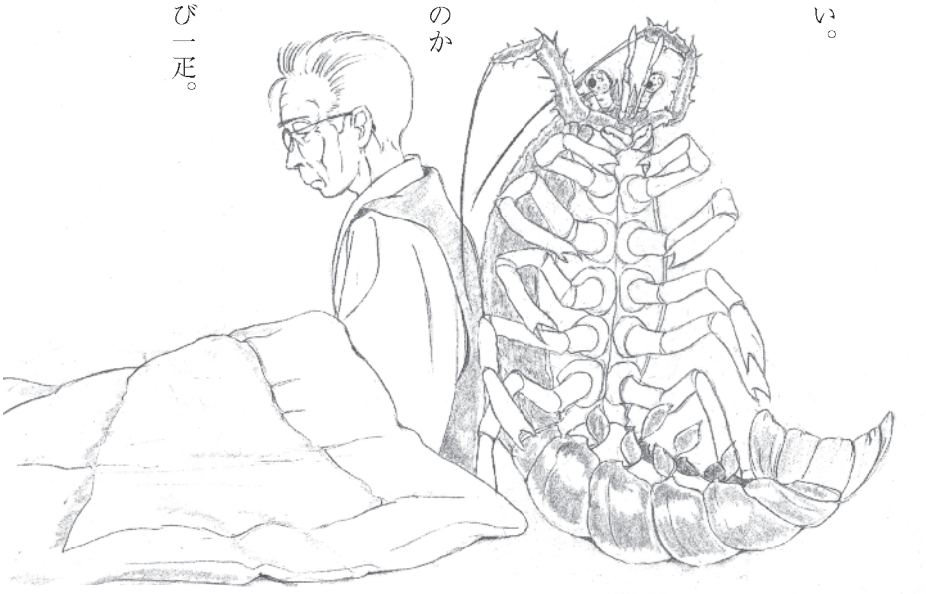
老いたるえびのうた（遺作）

室生犀星

けふはえびのやうに悲しい
角（つの）やらひげやら
とげやら一杯生やしてゐるが
どれが悲しがつてゐるのか判らない。

ひげにたづねて見れば
おれではないといふ。
尖つたとげに聞いて見たら
わしでもないといふ。
それでは一体誰が悲しがつてゐるのか
誰に聞いてみても
さつぱり判らない。

生きてたたみを這うてゐるえせえび一疋。
からだぢゆうが悲しいのだ。



絵 H.M.

編集後記

■高田さんに書いて頂いている＜特集　財団創設時からの思い出＞は今回で完結です。如何でしょうか。今となっては、記録のない未経験ゾーンになってしまった感のある草創期の記憶などなかなか覚えている方もおりません。高田さんには感謝しかありません。異常に暑い夏です。その反動で雨量も桁違いになっていますが、その近隣では水不足の地域もあるなど、自然がこれまで慣れ親しんできた四季感覚では理解不能の酷薄なものに変わったようです。これに災害が加わると、今となっては自然には脅威という形容がピッタリです。2018年の夏は「災害レベルの暑さ」という気象用語が誕生しましたが、次のステップは「災害レベルの暑さ」は台風や地震なみの災害扱いとなって、交通インフラは止まり、通勤・通学も禁止されて、エアコンの効いた室内に籠もりただ気温の低下を待ち望むといった、高度な文明社会の非文化的な事態でしょうか。ところで、東京オリンピックは2020年8月に開催できるのでしょうか。（編集委員長）

■今年の夏はことさら暑い日が続いてうんざりしますが、海に山に、花火にビアガーデン…と走りまわっていたところ、ひょんなことから乗馬を始めることになりました。体験で乗ったサラブレッドのカッコよさ、まつ毛ふさふさの瞳にやられたのです。指導を受けながらとはいえ、常歩（なみあし）や速歩（はやあし）で乗る優雅な楽しみ…とワクワクしていましたが、初心者クラスは元サラブレッドといえど、指導員の掛け声に合わせて、私が合図を送る前から速度を変える熟練馬が担当。完全に乗せてもらっている状態で、馬の気分に振り回されっぱなし。うるんだ瞳の奥で笑われている気がしつつ、いつかは海辺を颯爽と走る外乗を夢見てレッスンに励む今日この頃です。（食いしん坊女子）

■今夏は初めて礼文島と利尻島へ行き、礼文島では有名ユースホステルに宿泊。夜は囲炉裏の周りで歌い踊り、朝は大音量の演歌で起床。フェリーの見送りは、宿泊客でなくても驚く程の盛大さでした。次回は伝説の“愛とロマンの8時間コース”（トレッキング）参加を目指します。海抜0mから高山植物が咲く美しい島ですが、徒歩でしか行けない所が多い為、足腰が丈夫なうちがお勧めです。ニセコエリアでは全国唯一の“駅の宿”にも泊まりました。生憎の雨で、名物のプラットフォームBBQではなく横の屋根付きスペースで食べましたが、初対面の方々と日を跨ぐまで語り合い、翌朝は互いにホームまでお見送り。IMIC近くの製薬会社の方ともお近付きになれました。It's a small world！ 思い出を糧に、仕事に励みます。（Haricot46）

■高田さんの連載が最終回になります。ときにはチェンマイで檻の中のトラと戯れたり、またあるときはお孫さんのインフルエンザの看病をされたり、大変お忙しくお過ごしのなか、約二年間にわたってご執筆くださいました。創立から混乱の時代を経てIMICを成長させてこられた高田さん、引退された今でもとてもお元気で素敵な高田さんのままでした。毎回楽しみに拝読致しました。本当に有難うございました。（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