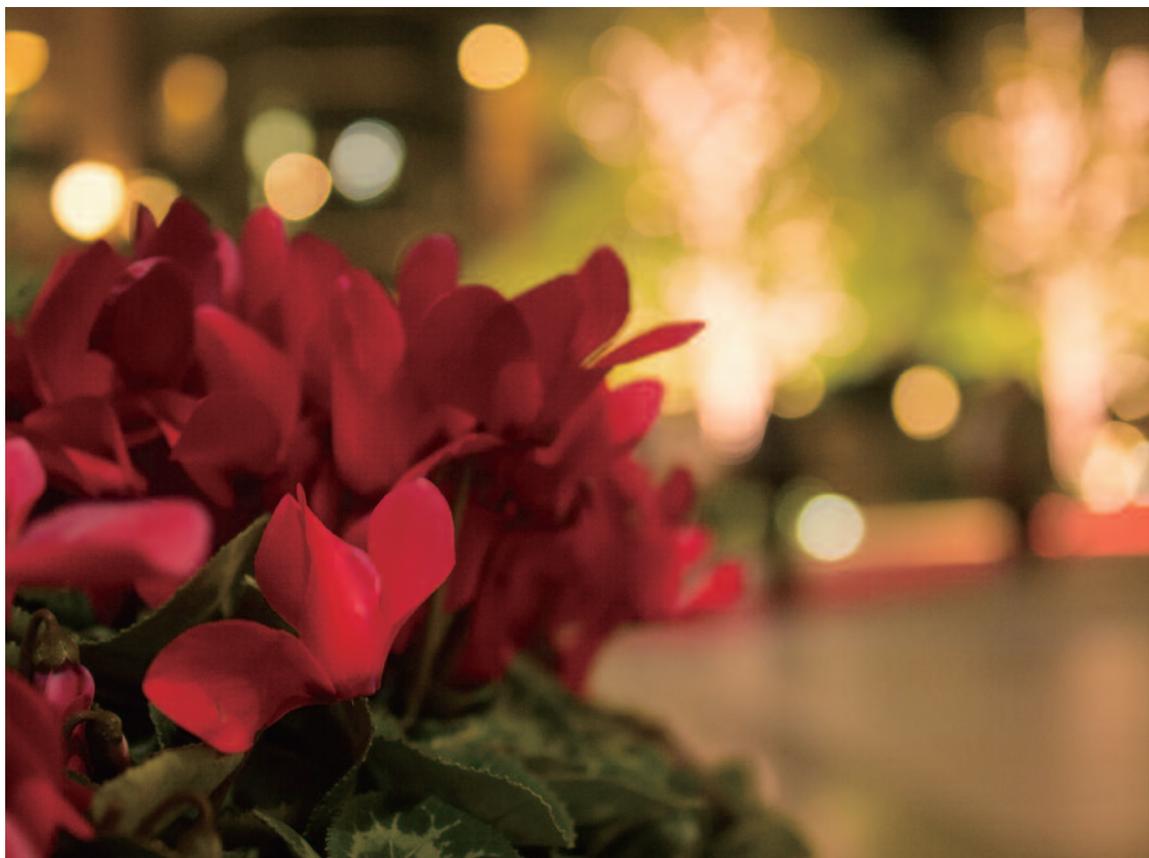


あいみっく

34(4) 2013

CONTENTS

Editorial viva voce	木山 博資 73 (1)
年間シリーズ 小児医療 第7回 先天代謝異常の新生児マススクリーニング	山口 清次 74 (2)
医学統計学シリーズ 第27回 複数の診断法組み合わせの感度の共分散による調整	森實 敏夫 80 (8)
連載 論文発表の倫理 ② サラミ論文、LPU、Imalas	山崎 茂明 87 (15)
「この人・この研究」 第20回 沖永 寛子先生	90 (18)
IMICだより	92 (20)



IMiC
International Medical Information Center

(一財) 国際医学情報センター

表紙写真

電球色の光が暖かく感じるのは、それ自体が熱を持っていたせいだろうか。
電球がLEDにかわって、そんな感覚も変化していったらおもしろい。

あいみっく Vol.34-4

発行日 2013年12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
糸川麻由、大淵直子、加納亮一、杉本京子、田子智香子、柳野明子

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



今年のはじめUniversity College of London (UCL) の知人の教授からVIVAをやって欲しいと連絡がありました。VIVA(ビバ)というと人生や喜びを意味するような言葉を思い浮かべ当初は困惑しましたが、詳細を尋ねると、ロンドン大学の学位審査に審査員として参加して欲しいということでした。通称VIVAはviva voce (ビバ ボーチェ) というラテン語で、“by word with mouth”あるいは“live word”という英語の意味があるそうです。つまるところ口頭試問でしょうか。私は歴史や設置背景の異なる日本の3つ大学で学位審査にあたった経験がありますが、英国の大学の学位審査と日本のそれとの違いに興味もあり、審査員を引き受けることにしました。

当日は、昼食会から始まりました。審査員であるロンドン大の他のcollegeの教授と私、それと指導教授との3名で、レストランで軽い昼食をとりながら簡単な打ち合せです。指導教授が敬虔なユダヤ教徒であり、昼食はBaker Streetにあるお奨めのKosher料理の店で、ソルトビーフのサンドイッチとビートやアーティチョークのサラダをいただきました。なかなか美味しい食事でしたが、できれば審査後の方がもっと美味しくいただけたのではと思いました。

昼食後14時から小さなゼミ室の様な所で審査が開催されました。指導教授は審査には参加せず、2名の審査員で打合せを5分ほど行いました。予め日本に送られていた分厚いthesisのなかで、指摘すべき箇所など自分の意見をまとめたPreliminary Reportをお互いに交換し、審査の進め方を相談します。私の場合UCLでの審査は初体験だったのでもう一人の審査員に審査の一般的な進め方を伺い、司会も含めて進行をリードしてもらうことにしました。進行についての打ち合せ後、部屋に学生を招き入れ、3時間以上にわたる審査の開始です。

緊張の頂点に達した学生をまえに、最初は緊張を取り除くようにリードし、徐々になれてくると、逆に学生が動揺する程のきわどい突っ込んだ質問をしてゆきます。thesisのページを順にめぐりながら、研究領域の背景の全般的な知識の確認、実験結果やその統計処理の妥当性、考察部分の問題点を順に質問してゆきます。誤字脱字の確認まで、案外細かい所までしっかりと見てゆきます。Thesisは原著論文と違い、実際に自分がやったことに加え他の研究者の成果をまとめて一つのストーリーを作りますので、学生が実際に行なった仕事や役割を明確にすることも重要な点でした。気がつくとも3時間はあっという間に過ぎていました。

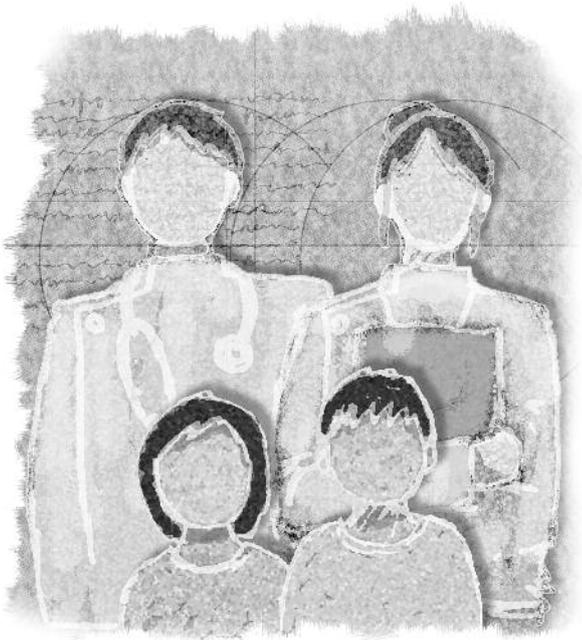
最後に口頭試問が終了すると部屋の外で学生を待たせ、合格とするか、あるいは訂正後再審査(マイナーとメジャーの訂正があるようです)とするかを相談。結論が出たところで、部屋に学生を再び招き入れ、結果を通知しました。今回は一部訂正の後合格とする、いわばマイナーリビジョンでしたが、その時の学生の何ともいえないホットした表情が印象的でした。結論を告げた後、引続き訂正すべき箇所などを丁寧に伝え、VIVAは終了しました。

帰国の途、あらためて学位について考えました。日本の博士の質(品質保証?)や社会的地位は欧米に比べどうだろうか。大量に量産される博士(少なくとも医学博士)と反比例した常勤の研究教育職の激減、その間を埋める不安定なポスドクの急激な増加。省庁やマスコミでの数字の一人歩きと現場のギャップ。いろいろ考えさせられた旅でした。

先天代謝異常の 新生児マススクリーニング

山口 清次 *Seiji Yamaguchi*

島根大学医学部小児科 教授



新生児マススクリーニングの歴史

新生児マススクリーニングは、放置するとやがて障害が発生するような先天代謝異常症を、症状の出ない新生児期に発見して介入し、障害発生を防止する事業である。

歴史的背景を表1に示している。1934年にフェニルケトン尿症（PKU）が同定され、先天代謝異常が発達遅滞の原因となることが示された。

1953年には、PKU患者に対して食事療法を行い、発達遅滞を防止できることが示された。遺伝病は治らないと考えられていた当時の時代背景から考えると画期的なことであった。

1963年に米国でガスリーテストが開発され、新生児全員を検査し症状のないうちに先天代謝異常症を発見して障害を予防するという考えが、世界中に広まった。

わが国では1977年より全国実施されている。その後先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）や先天性副腎過形成症（CAH）が追加され、1991年以降6疾患を対象にされてきた。従来の6疾患を対象としたわが国のマススクリーニングの成績を表2に示している。

1990年代にタンデムマス法が開発され、2000年頃を境に世界的に注目されるようになった。わが国では1997年より福井大学で試験研究が行われ、2004年から厚生労働省科学研究費の補助を受けて研究班が組織され、2011年に課長通達が出されて現在全国自治体に広がり、「ガスリーテスト」は死語になりつつある。

マススクリーニングの方法

ガスリーテストは、枯草菌の増殖輪の直径からアミノ酸を半定量する方法でアミノ酸代謝異常症のスクリーニング法である。アミノ酸を測定する方法として酵素法や高速液体クロマトグラフィー（HPLC）も使われることがあるが、コストがやや高くなる。ペイゲン法はガラクトースの濃度を測定する方法で、ポイトラー法はガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼの活性測定によってガラクトース血症I型をスクリーニングする方法である。TSHや17OHPの測定はELISA法が最も多い。また新しい検査法として普及しつつあるタンデムマス法は質量分析法の一種で、感度よく多数の疾患がスクリーニングできる方法である。

タンデムマス法による拡大スクリーニングとは？

タンデムマスは正式には「タンデム型質量分析計」という。質量分析計が直列に2つ並んだ構造の高感度分析機器である（図1）。血液ろ紙から直径3mmのディスクを打ち抜き、その抽出液をこの機械にかけると、生体試料中の粒子がイオン化して第一の質量分析室（第1マス）に導入される。ついで衝突室に入ってガス粒子（アルゴンガス）と衝突して断片化され、断片イオンが第2マスに入る。粒子の質量数とイオン強度は第1マスと第2マスで測定される。断片化する前の分子イオン（第1マスで測定）と断片イオン（第2マスで測定）の質量数の組み合わせから化合物を同定し、断片イオンの電氣的強度で定量される¹⁾。

タンデムマス法では、1回の分析でアミノ酸とアシルカルニチンを同時測定し、図2に示すようにアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、および脂肪酸代謝異常症20～30種類が一斉にスクリーニングできる方法であ

る。これを「拡大スクリーニング」という。ただ、ガラクトース血症、副腎過形成症、甲状腺機能低下症の3つの病気はタンデムマスで検査できないので、これまでと同様の方法で検査する必要がある。

表1 わが国の新生児マススクリーニングの歴史

1934	フェニルケトン尿症の同定 (フェーリング)
1953	PKU 治療ミルクの開発 (ビッケル)
1960	ガスリーテスト開発 (ガスリー) (わが国)
1977	新生児マススクリーニング事業開始 (5 疾患)
1979	対象疾患にクレチン症追加
1989	対象疾患に先天性副腎過形成症追加
1991～	対象 6 疾患 (アミノ酸血症 3、ガラクトース血症、内分泌疾患 2)
1992～	タンデムマス法開発 (米国)
1997	タンデムマス法試験研究 (福井大学)
2000～	タンデムマスが世界的に注目
2004	厚労省タンデムマスマス・スクリーニング研究班発足
2011	厚労省母子保健課長通達 (タンデムマス法の導入)
2012～13	タンデムマス法導入が全国に普及

表2 従来のマススクリーニングの対象疾患と発見頻度

疾患	発見頻度	検査法	備考
1) フェニルケトン尿症	1 : 7 万	ガスリー法 または、酵素法、 HPLC 法)	タンデムマスに 変更
2) メープルシロップ尿症	1 : 50 万		
3) ホモシスチン尿症	1 : 80 万		
4) ガラクトース血症 (全体) *	1 : 3 万**	ペイゲン法 または、酵素法、 ボイトラー法	大部分は 2 次性 が発見される
(1 型)	(1 : 80 万)		
(2 型)	(1 : 60 万)		
5) 先天性甲状腺機能低下症	1 : 3,000	ELISA 法	
6) 先天性副腎過形成	1 : 1.8 万		

* ガラクトース高値の多くは酵素欠損でなく、門脈奇形やシトリン欠損症等の2次性のもので、真の先天性ガラクトース血症は極めて稀である。

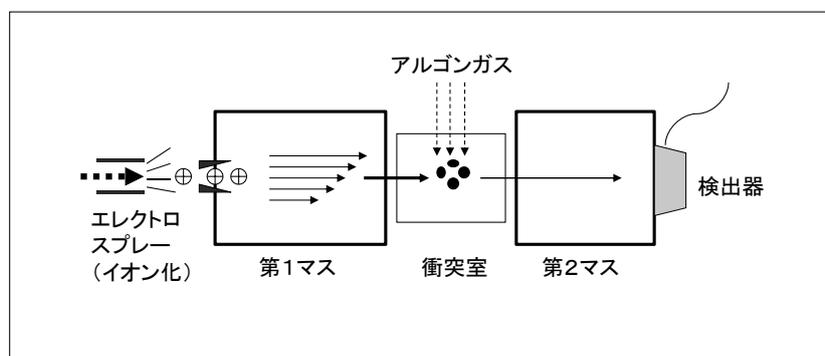


図1 タンデム型質量分析計 (タンデムマス) の構造
第1マス、第2マス：それぞれ第1、第2質量分析室。衝突室でイオン化した粒子がアルゴンガス粒子と衝突して断片化されたイオンが第2マスに入る

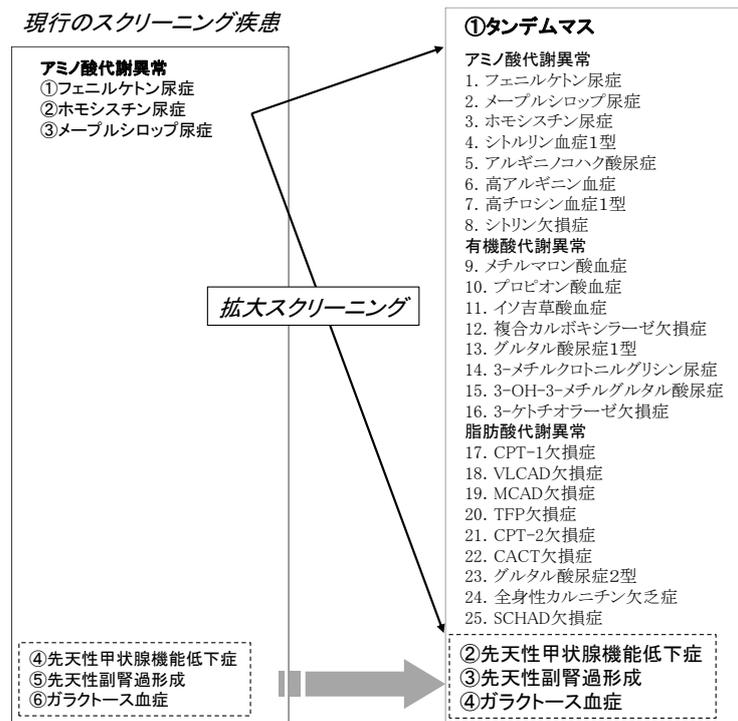


図2 タンデムマス導入による拡大スクリーニング

タンデムマス法で発見される疾患の臨床像

タンデムマス法で発見される疾患は、前述のようにアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症である。それぞれの臨床像を表3に示している。アミノ酸代謝異常症では、PKUのように放置すると徐々に発達遅滞が進む疾患が有名である。尿素回路異常症では、重症度に個人差があるものの高アンモニア血症による精神症状、意識障害の危険がある。

有機酸代謝異常症では、筋緊張低下、多呼吸、ケトアシドーシスの間欠発作、あるいは急性脳症、神経退行などがみられる。脂肪酸代謝異常症ではエネルギー産生不全の発作を主徴とし、急性脳症、突然死、あるいは骨格筋症状（筋痛、筋緊張低下）、および心不全、肝機能障害などがみられる。

疾患の発見頻度

タンデムマス法を導入したわが国のパイロット研究の結果を表4に示す。約195万人の新生児を検査した結果、疾患発見頻度は全体で約9千人に1人の頻度で、一次対象疾患16疾患に限ると1.1万人に1人であった²⁾。欧米では、PKUとMCAD欠損症がそれぞれ1万人に1人の頻度で、疾患全体では3千～5千人に1人といわれ、わが国の疾患頻度よりも高い。

日本で頻度の高い疾患は、プロピオン酸血症（4.5万人に1人）、フェニルケトン尿症（5.3万人に1人）、メチルマロン酸血症と中鎖アシル-CoA脱水素酵素（MCAD）欠損症がそれぞれ11万に1人という頻度であった。またこのパイロット研究によって、日本人には軽症型プロピオン酸血症が多いことがわかったが、これらに治療が必要かどうかについてはまだ結論が出ていない。

表3 タンデムマス対象疾患と臨床像

	アミノ酸代謝異常症	有機酸代謝異常症	脂肪酸代謝異常症
臨床所見	1. 発達遅滞 2. 急性脳症 3. 血管障害 4. 高アンモニア血症	1. 哺乳不良 2. 多呼吸 3. ケトーシス発作 4. 急性脳症、突然死 5. 神経退行	1. 急性脳症、突然死 2. 間欠発作 3. 骨格筋症状（CPK上昇など） 4. 心筋障害、肝障害
疾患	PKU、メーブルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、シトルリン血症、アルギニノコハク酸尿症など	メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、グルタル酸血症など	MCAD欠損症、VLCAD欠損症、CPT-II欠損症、全身性カルニチン欠乏症など

略字：MCAD、中鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症；VLCAD、極長鎖アシル-CoA脱水素酵素；CPT-II、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII

表4 わが国のタンデムマス法によるパイロット研究の結果

疾患	計	頻度
アミノ酸代謝異常症	72	1 : 2.7 万
フェニルケトン尿症	37	1 / 5.3 万
メーブルシロップ尿症	1	1 / 195 万
ホモシスチン尿症	3	1 / 65 万
シトルリン血症 1 型	6	1 / 33 万
アルギニコハク酸尿症	2	1 / 98 万
★シトルリン欠損症	23	1 / 8 万
有機酸代謝異常症	87	1 : 2.2 万
メチルマロン酸血症	18	1 / 11 万
プロピオン酸血症	43	1 / 4.5 万
イソ吉草酸血症	3	1 / 65 万
複合カルボキシ欠損症	3	1 / 65 万
MCC 欠損症	13	1 / 15 万
HMG 血症	—	—
グルタル酸尿症 1 型	7	1 / 28 万
★βケトチオラーゼ欠損症	—	—
脂肪酸代謝異常	58	1 : 3.4 万
CPT 1 欠損症	5	1 / 39 万
VLCAD 欠損症	12	1 / 16 万
MCAD 欠損症	18	1 / 11 万
TFP 欠損症	2	1 / 98 万
★CPT 2 欠損症	7	1 / 28 万
★CACT 欠損症	—	—
★グルタル酸尿症 2 型	6	1 / 33 万
★全身性カルニチン欠乏症	7	1 / 28 万
★SCHAD 欠損症	1	1 / 195 万
発見患者数	217 (172) *	1/9,000 (1/1.1 万) *
スクリーニング* 新生児総数	1,949,987	

文献2より引用

1997年～2012年11月の期間の成績である（1997年より福井大学、2004年より研究班の結果の合計）

★：2次対象疾患

*：カッコ内の数字は、1次対象疾患16疾患に限った患者数と頻度である

略字：CPT1:カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1、CACT：カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ、VLCAD：極長鎖アシルCoA脱水素酵素、MCAD：中鎖アシルCoA脱水素酵素、TFP：三頭酵素、MCC：3-メチルクロトニルCoAカルボキシラーゼ



山口 清次
Seiji Yamaguchi

Profile

- 1975年 岐阜大学医学部卒業
- 1975年 岐阜大学医学部附属病院研修医
- 1977年 岐阜市民病院小児科医員
- 1978年 東京都立豊島病院小児科
- 1981年 岐阜大学医学部小児科助手
- 1984年 徳島大学酵素研酵素化学（留学）
- 1986年 信州大学医学部生化学（留学）
- 1987年 岐阜大学医学部小児科講師
- 1992年 米国エール大学遺伝学研究所（留学）
- 1993年 島根医科大学小児科教授
- 2003年 島根大学医学部小児科教授（大学統合）

新生児マススクリーニングの検討すべき課題

わが国で新生児マススクリーニングが開始されて36年が経過し、初期に発見された患者は成人し社会参加している。またタンデムマス法の導入を機に立て直すべきいくつかの新生児マススクリーニングの課題がある(表5)。

1) 稀少疾患の診療支援体制

マススクリーニングで発見される疾患は稀少疾患であり、小児科専門医でもなじみのない疾患が多い。タンデムマス対象疾患は特にその傾向が強い。確定診断のためにはしばしば特殊検査が必要となるが³⁾、その施設は現在限られている。マススクリーニングで陽性が発見された時、確定診断の進め方、診療の進め方について、どこからでも容易にアクセスでき、専門施設と連携が取れるような体制作りが急務である。そのためには、各自治体に中核医療機関、中核医師などを指定してそこを窓口として、図3に示すような専門施設の全国ネットワークと連携をとるとより効率的であろう。

表5 新生児マススクリーニングの課題

- 1) 稀少疾患の診療支援体制
- 2) 患者登録・追跡体制
- 3) 診療の地域格差の是正
- 4) 患者家族のQOL向上
- 5) 成人後の患者支援
- 6) 遺伝カウンセリング体制
- 7) 精度管理(検査の質の維持)
- 8) 効率的な検査体制
- 9) 中央コーディネート組織
- 10) 新しい診療技術の開発
- 11) 対象疾患の拡大

2) 患者登録・追跡体制

現在マススクリーニング事業は自治体事業のため、患者登録や患者の長期追跡は自治体の裁量にかかっている。本来は、稀少疾患であるからこそ、患者登録、追跡データを中央に集中させることが望ましい。これにより、自治体はマススクリーニングの事業評価が可能になり、発見された患者の生の声も把握できる。さらに治療法向上、診断治療法の開発にも役立つ。

3) 診療の地域格差の是正

各自治体に対象疾患の専門家がいるとは限らない。このため稀少疾患の診療状況に地域差が出てくる可能性がある。せっかく発症前に発見されても、その転帰に地域格差が出ることはあるべきではない。

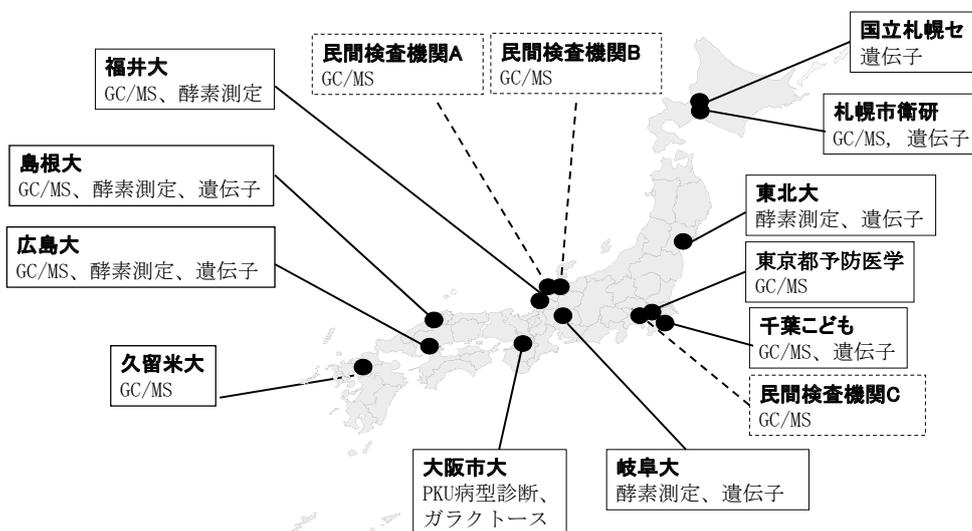
4) 患者家族のQOL向上

マススクリーニング対象疾患の患者家族は、周囲に同じ疾患の患者がいないため、予想以上に孤独感の中で暮らしている。まして自分の主治医が専門的知識を持っているのかどうか不安をもっていることもある。患者家族会などを組織して、患者家族の交流、行政担当者や専門家との情報交換の場があれば、QOLの改善に役立つ。疾患に関する新しい情報は、患者家族を勇気づける。

5) 成人後の患者支援

マススクリーニングで発見された小児は、正常に成人して社会参加できるようになった。しかし現在の制度では、生涯治療を続ける必要がある疾患でも、成人後は医療補助制度がなく、毎月数万円の自己負担が発生するケースもある。成人後も安心して医療を受けられるよう制度を改善する必要がある。

図3 確定診断のための特殊検査を提供している施設の例(2012年時点)



文献2より引用

6) 遺伝カウンセリング体制

従来のマススクリーニング対象疾患の自然歴はおおよそ知られている。しかしタンデムマス法の新しい対象疾患では、ふだん正常にみえても何かのストレスを契機に突然急性脳症などを起こし、突然死したり、後遺症を残す危険がある。急性増悪の可能性を強調しすぎると家族にとってはストレスになり、その反対でも良くない。各疾患の病態を理解している専門家によって正確な知識を伝え、不安を取り除くために、遺伝カウンセリングが今後重要になる。

7) 精度管理（検査の質の維持）

特にタンデムマス法では、微量検体で多項目を分析するために精度管理が重要である。精度管理されていないマススクリーニングは意味がない。カットオフ値も施設ごとに定期的に検討されなければならない。見逃し例は極力避けなければならない。一方、偽陽性も極力減らす努力が必要である。結果的に偽陽性となった例でも、最終結果が判明するまでの家族の不安は予想以上であることを配慮しなければならない。

この他、陽性と連絡した新生児が医療機関にかかったか、最終診断は何か、診断された時適正に診療を受けているかなどについてもチェックする体制が必要である。これもマススクリーニングの精度管理である。

8) 効率的な検査体制

タンデムマスは年間5万検体以上を検査できる能力がある。高精度分析機器であるので、一台の機器で3万検体以上検査するよう、隣県と調整することが望ましい。一定数以上の検体数を分析する方が、コストのみならず精度管理の面でも望ましい。

9) 中央コーディネート組織

現在マススクリーニングは、自治体事業として位置付けられており、自治体で完結するような仕組みになっている。中央にコーディネート組織を置いて、各地域と全国の専門施設との連携による診療支援、患者登録、患者追跡情報の管理、精度管理作業、患者会との連携、研修企画、社会啓発活動が進められるべきである。現時点ではそういう組織がないのが現状である。

10) 新しい診療技術の開発

アミノ酸代謝異常等で治療の中心となる食事療法は、予想以上に過酷な治療である。患児は発育盛りにもかわからず、クラスメートが食べているものを我慢しなければならないのである。治療用特殊ミルクも味が良いとはいえない。患者負担が少ない治療法の開発などの研究、より簡便で正確な診断技術、あるいは治療効果評価法の研究開発を進める必要がある。

11) 対象疾患の拡大

小児の病気は治療よりも予防である。予防接種と同

様、マススクリーニング対象疾患も拡大されるであろう。このために新しい対象疾患の検査技術の開発、臨床的意義について研究を続ける必要がある。現在以下のようないくつかの疾患が検討されている。

1. 重症複合型免疫不全症（SCID）：

感染症が重篤化しやすい。また生ワクチンなどによって健康被害が起こる可能性がある。疾患頻度は4～5万人に1人といわれ、米国のいくつかの州では始まっている。

2. リソソーム病：

ムコ多糖症、ファブリー病などを対象に、血液ろ紙を用いた診断技術が開発されつつある。発症前診断による患者のQOL向上が期待されている。しかし、高額な治療費の問題、中枢神経系への効果の問題、あるいは治療開始時期などの問題がある。

3. ウィルソン病：

頻度が約4万人に1人といわれ、患者数が多く、かつ効果的な治療法が確立されているのでマススクリーニングの有力な対象疾患である。しかし、新生児のろ紙血では発見できないため、現時点では新生児マススクリーニングの対象にあげられていない。

おわりに

「病気になった人を治療すること」は医療の基本である。例えば髄膜炎、小児がんなどは、「早期発見」が重要なことである。一方、マススクリーニングでは、「発症前診断」が最も重要である。例えば、PKUやクレチン症が乳児健診などで、定額の遅れ、発達遅滞によって気づかれ「早期診断」されたとしても、症状が出た後ではもはや発達遅滞を完全に防ぐことはできない。これが50年前にガスリー博士が提唱した新生児マススクリーニングの真骨頂であり、「医療」の概念と異なる点である。発症前に見つかっていれば障害から免れるのに、知らずに放置されたために、これから長い人生を心身障害という足かせを背負って生きる小児をできるだけ少なくする努力は、社会全体の責務である。

文献

- 1) 山口清次（編）：タンデムマス・スクリーニングガイドブック、診断と治療社、東京、2013
- 2) 山口清次：厚生労働科学研究（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究 平成22～24年度総合研究報告書、2013
- 3) 山口清次（編）：有機酸代謝異常ガイドブック、診断と治療社、東京、2011

シリーズ 第27回



複数の診断法組み合わせの 感度の共分散による調整

森實 敏夫

Toshio Morizane

公益財団法人日本医療機能評価機構

前回2つの診断法に相関がある場合、2つの診断法を診断に用いる場合、的中率 predictive valueには2つの診断法の共分散 covarianceが影響することを述べた。同じことは3つ以上の検査法を組み合わせる場合にもあてはまるが、組み合わせる診断法の数が増えると共分散の計算も複雑になる。さらに、それぞれの疾患ごとに研究の対象者ですべての診断法を実施し、その結果をまとめる必要があり、データの収集にも困難さが伴う。

そのため、診断法に関する研究の多くは、1つの診断法の感度・特異度を明らかにすることが目的になっており、診断法のシステムティックレビュー/メタアナリシスも感度・特異度の統合値と信頼区間を算出すること、診療ガイドラインではその結果に基づき真陽性、偽陽性、偽陰性、真陰性の結果が得られた場合の益と害を評価することが目的となっていると考えられる。

しかし、実際の臨床はより複雑で、これらの研究結果が適用できる状況は限られている。臨床では複数の疾患の鑑別診断が必要な状況が多く、複数の診断法が実施されるのがノルムである。陽性・陰性の結果と感度・特異度のパラダイムは単純で理解しやすいが、複数の疾患の鑑別診断を行おうとすると、このパラダイムは適用が難しくなるのではないかと著者は考えている。

複数の疾患の鑑別診断の一例

共分散を考慮しないで複数の診断法を適用する場合、それぞれの診断法は独立しているとみなすことができれば、診断法の結果が得られた際の疾患確率の計算は、複数の疾患の鑑別診断の場合であっても、それほど複雑ではない¹⁾。Microsoft Excelで作成した表1に一例をしめす。

それぞれの診断法の結果を知る前の時点では、臨床症状、経過などから、急性尿管壊死>急性糸球体腎炎>機能性腎不全>急性間質性腎炎>腎塞栓の順で事

前確率が設定されたとする。その患者の血圧190/120mmHgと高値であることがわかった時点で、それぞれの疾患における血圧高値を示す率、すなわち、感度は0.60, 0.10, 0.05, 0.01, 0.80であることがわかっているとすると、急性糸球体腎炎の疾患確率すなわち事後確率は図1の式1で計算される。

同様に他の疾患について血圧の結果がわかった時点での、事後確率を計算することができる。その結果は、表1のカラムDの下部の事後確率の部分に示す。この時点では急性糸球体腎炎の疾患確率が最も高くなる。 $P(D_1)$ が急性糸球体腎炎の事前確率で、 $P(T_1^+|D_1)$ は急性糸球体腎炎の場合に血圧が190/120mmHgと高値である率で、尤度であるが診断法の感度に相当する。 $P(T_1^+|D_1)P(D_1)$ は急性糸球体腎炎であるという事象と急性糸球体腎炎の場合に血圧が190/120mmHgと高値である確率を掛け算した値であり、同時確率と呼ばれる。各疾患に対する同時確率の総和に占める、各疾患の同時確率の割合を求めると、それぞれの疾患の事後確率となる。

さらに、Livedo Reticularisが陽性とわかった時点では、上記の事後確率を事前確率とみなして、同じように各疾患の感度を掛け算して式1に従って計算する。これを繰り返すと、表1のカラムHに示す値が得られる。これらの値は、図1の式2に示すように、各疾患における各検査の感度を事前確率に連続して掛け算しても結果として同じ値が得られる。

通常感度・特異度の議論では、疾患群での陽性率を感度、非疾患群での陰性率が特異度と呼ばれている。非疾患群での陽性は偽陽性と呼んでいる。ここで取り上げた例では、尿沈渣が正常であることを T_3 が陽性という意味で用いている。すなわち、尿沈渣が正常という検査結果を得る率を感度とみなしている。複数の診断法を用いる場合、一人の対象者で、ある検査は陽性の結果となり、別の検査は陰性となる場合もあって、陽性・陰性の組み合わせは複雑になる。その場合、陽性の結果が得られた場合は、その検査のその疾患における感度の値を、陰性の結果が得られた場合はその検

表1 5つの疾患を4つの診断法で鑑別診断する例

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	表1. 5つの疾患を4つの診断法で鑑別診断する例								
2				T1	T2	T3	T4		
3		疾患	事前確率	血圧 190/120	Livedo reticularis	尿沈渣正常	CH50 低 値	事後確率 (的中率)	
4	D1	急性糸球体腎炎	0.29	0.6	0.05	0.01	0.4	0.019	
5	D2	急性間質性腎炎	0.1	0.1	0.05	0.15	0.01	<0.01	
6	D3	急性尿管壊死	0.4	0.05	0.05	0.15	0.01	<0.01	
7	D4	機能性腎不全	0.25	0.01	0.2	0.95	0.01	<0.01	
8	D5	腎塞栓	0.01	0.8	0.6	0.95	0.4	0.977	
9									
10			同時確率						
11				0.174	0.0405594	0.005613	0.00651	=F19*G4	
12				0.01	0.002331	0.004839	0.00014		
13				0.02	0.004662	0.009677	0.00028		
14				0.0025	0.002331	0.030645	0.00089		
15				0.008	0.0223776	0.294194	0.34113		
16			計	0.2145	0.0722611	0.344968	0.34894	=SUM(G11:G15)	
17									
18			事後確率						
19				0.81119	0.5612903	0.016271	0.01865	=G11/G\$16	
20				0.04662	0.0322581	0.014027	0.0004		
21				0.09324	0.0645161	0.028053	0.0008		
22				0.01166	0.0322581	0.088835	0.00255		
23				0.0373	0.3096774	0.852815	0.9776		
24			計	1	1	1	1	=SUM(G19:G23)	

D₁: 急性糸球体腎炎
D₂: 急性間質性腎炎
D₃: 急性尿管壊死
D₄: 機能性腎不全
D₅: 腎塞栓

T₁⁺: 血圧190/120mmHg
T₂⁺: Livedo reticularis陽性
T₃⁺: 尿沈渣正常
T₄⁺: CH50低値

$$P(\text{急性糸球体腎炎} \mid \text{血圧190/120mmHg}) = P(D_1 \mid T_1^+) = \frac{P(T_1^+ \mid D_1)P(D_1)}{\sum_{i=1}^5 P(T_1^+ \mid D_i)P(D_i)} = \frac{0.60 \cdot 0.29}{0.60 \cdot 0.29 + 0.10 \cdot 0.10 + 0.05 \cdot 0.40 + 0.01 \cdot 0.25 + 0.80 \cdot 0.01} = 0.811 \quad \dots \text{式 1}$$

$$P(\text{急性糸球体腎炎} \mid \text{血圧190/120mmHg, Livedo+, 尿沈渣正常, CH50低値}) = P(D_1 \mid T_1^+, T_2^+, T_3^+, T_4^+) = \frac{P(T_1^+ \mid D_1)P(T_2^+ \mid D_1)P(T_3^+ \mid D_1)P(T_4^+ \mid D_1)P(D_1)}{\sum_{i=1}^5 P(T_1^+ \mid D_i)P(T_2^+ \mid D_i)P(T_3^+ \mid D_i)P(T_4^+ \mid D_i)P(D_i)} \quad \dots \text{式 2}$$

図1 複数の疾患の鑑別診断の一例

査のその疾患における偽陽性率、すなわち1- 感度の値を用いる。

診断法の結果が陽性なら疾患あり、陰性なら疾患なしという対応で考えると理解がしにくくなってしまふ。想定される疾患で、そのような所見が得られる率を考えると理解しやすい。

さて、診断に用いられる診断法が陽性になるという事象が独立して起きるという前提が成立することはまれと考えられる。なぜなら、診断法で測定されるものは、疾患あるいは病変があることによって引き起こされる変化であり、互いに何らかの関係がある可能性が

高いからである。たとえば、2つの診断法の場合を考えると、一つの診断法が陽性になると、ある割合の対象者は、もう一つの診断法が必ず陽性になるという関係がありうる。その場合には、2つの診断法には相関がある。それぞれの診断法の感度を s_1 、 s_2 とした場合、2つの診断法が陽性になる率は $s_1 \cdot s_2 + \text{COV}_{s_1s_2}$ となる。 $\text{COV}_{s_1s_2}$ は共分散である。 $s_1 \cdot s_2$ の項は確率の掛け算の法則にしたがった2つの事象が同時に起きる同時確率の値であり、それを共分散で調整する必要がある²⁾。

二分変数への変換

上記の例では診断法の結果のカテゴリーが2つだけである二分変数で表され、陰性・陽性のいずれかの値をとり、排他的である。したがって、陰性は0、陽性は1を与えて解析することが可能である。もし、結果のカテゴリーが3つ以上ある場合は、それらが排他的であることを前提に、多二分変数 multi-dichotomous variableとして解析することが可能である。たとえば、結果がA, B, Cの3つのカテゴリーで表される診断法 T_1 の場合、カテゴリーを c_i で表すと、結果を t_{1i} で表すことができる。 c_i に1, 2, 3のいずれかの値を割り当てると、 t_1^1, t_1^2, t_1^3 という3つの変数を設定し、それぞれ0か1の値に設定することで、3つのカテゴリーを表すことができる。たとえば、症例 i で結果が1であれば、 $t_1^1=1, t_1^2=0, t_1^3=0$ という値を設定する。もし、結果が2の症例であれば、 $t_1^1=0, t_1^2=1, t_1^3=0$ という値を設定し、結果が3の症例であれば、 $t_1^1=0, t_1^2=0, t_1^3=1$ という値を設定する。これは、多変量解析で順序変数を多二分変数に変換する方法と同じである。また、結果が連続変数で表される場合は、対象疾患と目的に応じてカットオフ値を設定して二分変数に変換したり、3つ以上のカテゴリーに分けたりして同じように取り扱うことができる。このように変換することで、陰性・陽性の結果だけでなく、3つ以上のカテゴリーの場合でも、連続変数の場合でも、すべて同じ枠組みで感度・特異度および共分散の解析が可能になる。

2つの診断法の組合せの場合

それでは、まず2つの診断法の例を考えてみよう。ある疾患Dに罹患している対象者N人で2つの診断法 T_1 と T_2 を施行したとする。症例 i において、両者の結果が陽性の場合には $t_1^1=1, t_1^2=0, t_2^1=1, t_2^2=0$ と表すことができる。 t_1^1 および t_1^2 の平均値はそれぞれの診断法の感度 s_1, s_2 となる。共分散は図3の式3に示すように、各症例の値と（この場合1か0のいずれか）と平均値（この場合 s_1, s_2 ）の差の積の総和をNで割り算した値である。平均からの偏差の積の平均値である。

共分散が正の値の場合は、2つの変数の間に正の相関があり、一方の値が大きくなるともう一方の値が大きくなるという関係がある。逆に、共分散が負の値の場合は、2つの変数の間に負の相関があり、一方の値が大きくなるともう一方の値が小さくなるという関係がある。また、共分散をそれぞれの標準偏差で割り算すると相関係数が得られる。相関係数は標準偏差で割り算するため、-1～+1までの値をとり、2つの変数の相関を比較するのに直接比較が可能となる。

共分散は1つの症例について2つの測定値 x, y がある場合に、それらの間にどのような関連があるかを示す指標の一つである。2つの測定値のそれぞれの平均値との差の積は片方が平均値より大きく片方が平均値より

小さければ、負の値になる。図2に示す、-+または+-の領域にその症例の測定値が位置する。2つの測定値のそれぞれの平均値との差がいずれも正であれば、図2の++の領域、いずれも負であれば--の領域にその症例の測定値が位置する。したがって、2つの測定値のそれぞれの平均値との差の積の総和が負すなわち共分散が負であれば、測定値は主に図2の-+または+-の領域に位置し、2つの全体として x と y は負の相関があることになる。逆に、共分散が正であれば、測定値は主に図2の++または--の領域に位置し、全体として x と y は正の相関があることになる。

さて、診断法の結果が2つのカテゴリーで表される場合、症例 i において、 T_1 の結果がカテゴリー1になった場合は $t_1^1=1, t_1^2=0$ とし、カテゴリー2になった場合は $t_1^1=0, t_1^2=1$ とする。 T_2 についても、同様に結果を表すとする。 T_1 および T_2 のいずれも結果がカテゴリー1になる確率は $P(t_1^1=1 \cap t_2^1=1 | D)$ で表すことができるが、上記のように $s_1 \cdot s_2 + \text{cov}_{s_1s_2}$ となる。

対象者数 $N=5$ という単純な例を考えてみよう。横軸に T_1 の結果を縦軸に T_2 の結果をプロットする。 T_1, T_2 とも感度が0.8で、 T_1 が陽性なら T_2 も陽性で、 T_1 が陰性なら T_2 も陰性と言う場合を考えてみよう。図3の上のプロットで示す例である。したがって、 $s_1 = s_2 = 0.8$ である。2つの診断法がいずれも陽性となる率はもし2つの診断法が独立していれば $0.8 \cdot 0.8 = 0.64$ となる。しかし、この例の場合には、図3から明らかのように、5例中4例が両方とも陽性なので、 $P(t_1^1=1 \cap t_2^1=1 | D) = 0.8$ でなければならない。 \cap は積集合の意味で、ANDと同じ意味である。

共分散を計算してみると、図3に示すように、 $0.8 \div 5 = 0.16$ となる。 $s_1 \cdot s_2 + \text{cov}_{s_1s_2}$ を計算すると、 $0.8 \cdot 0.8 + 0.16 = 0.64 + 0.16 = 0.8$ となり、共分散で調整した感度は実際の感度に一致することが分かる。

次に、 T_1, T_2 とも感度が0.6で、 T_1 が陽性の3例中1例が T_2 も陽性で、残り2例は T_2 は陰性と言う場合を考えてみよう。 T_1, T_2 の相関が低い場合の例である。図3の下のプロットで示す場合である。 $s_1 = s_2 = 0.6$ であり、2つの診断法がいずれも陽性となる率はもし2つの診断法が独立していれば $0.6 \cdot 0.6 = 0.36$ となる。しかし、図3から明らかのように、両者が陽性となるのは5例中

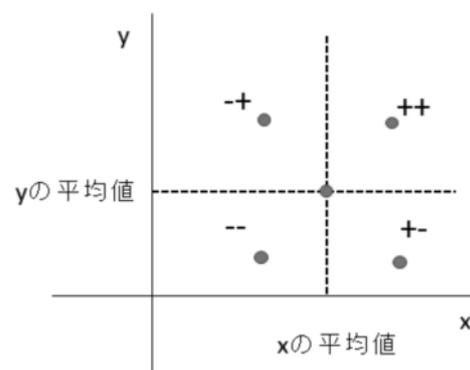


図2 共分散の正負と2つの変数 x, y の座標の関係

1例のみで、 $P(t_1^1=1 \cap t_2^1=1 | D)=0.2$ でなければならない。

この場合の共分散を計算してみると、図3に示すようになり、 $-0.8 \div 5 = -0.16$ となる。したがって、 $s_1 \cdot s_2 + \text{cov}_{s_1s_2}$ を計算すると、 $0.6 \cdot 0.6 - 0.16 = 0.36 - 0.16 = 0.2$ となり、共分散で調整した感度は実際の感度に一致することが分かる。

J個の診断法の場合の共分散

上記の例は非常に単純な例であるが、J個の診断法に拡張した場合の共分散の計算式を式4に示す。Piは積を表す。ciは診断jの結果のカテゴリーを表し、たとえば、カテゴリーが3つある場合には、1,2,3のいずれかの値を割り当てる。たとえば、診断法1の結果が3つのカテゴリーで、症例1の結果がカテゴリー1に該当する場合、 $t_1^1=1, t_2^1=0, t_3^1=0$ となる。 $s_j^{c_j}$ はそのカテゴリーが該当する場合を1、該当しない場合を0とした場合の平均値であるが、感度に相当する。

共分散による調整の意味

さて、 $P(t_1^1=1 \cap t_2^1=1 | D)=s_1 \cdot s_2 + \text{cov}_{s_1s_2}$ となること、すなわち2つの診断法が陽性となる率が、それぞれの感度の積に共分散を加えた値になることはどのように証明されるのであろうか。それを図4に示す。

図4では、疾患Dの対象者N人で2つの診断法が実施されたことを前提としているので | Dの表記は省略してある。式3を展開させたのが、式5である。この式で、カッコ内の第1項はそれぞれの診断法の結果の積であるから、両者の結果が1の場合のみ1となり、それ以外は0となる。総和をNで割り算するので結果は2つの検査の結果とも1となる対象者の割合に相当するすなわち、 $P(t_1^1=1 \cap t_2^1=1)$ に相当する。第2項は診断法2の感度と各対象者の診断法1の結果の積の総和をNで割り算するので、結果として2つの診断法の感度の積の値になる。同様に第3項も2つの診断法の感度の積の値になる。第4項は2つの診断法の感度の積をN回足し算してNで割り算するので、結果として2つの診断法の感度の積の値

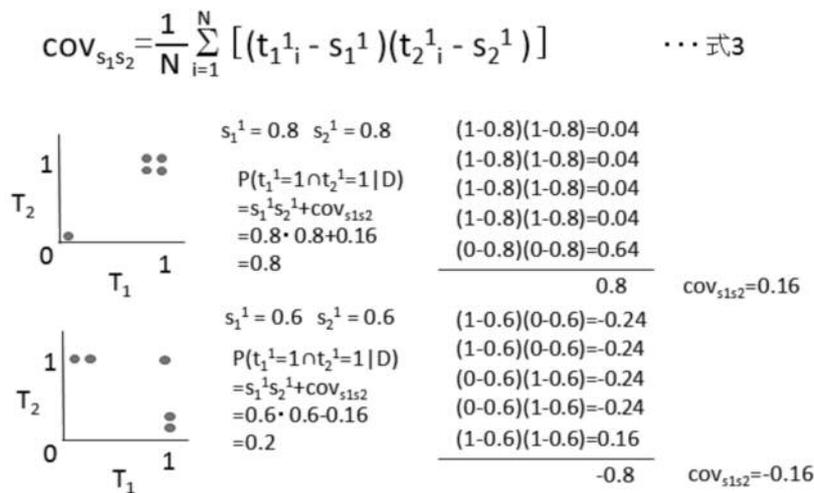


図3 2つの診断法の場合の共分散による調整の例

$$\text{cov}_{s_1s_2 \dots s_j} = \frac{\sum_{i=1}^N [\prod_{j=1}^J (t_j^{c_j} - s_j^{c_j})]}{N} \quad s_j^{c_j} = \frac{\sum_{i=1}^N t_j^{c_j}}{N} \quad \dots \text{式4}$$

$$\text{cov}_{s_1s_2} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (t_1^1 \cdot t_2^1 - t_1^1 \cdot s_2^1 - t_2^1 \cdot s_1^1 + s_1^1 \cdot s_2^1) \quad \dots \text{式5}$$

$$\text{cov}_{s_1s_2} = P(t_1^1=1 \cap t_2^1=1) - s_1^1 \cdot s_2^1 - s_1^1 \cdot s_2^1 + s_1^1 \cdot s_2^1 \quad \dots \text{式6}$$

$$\text{cov}_{s_1s_2} = P(t_1^1=1 \cap t_2^1=1) - s_1^1 \cdot s_2^1 \quad \dots \text{式7}$$

$$P(t_1^1=1 \cap t_2^1=1) = s_1^1 \cdot s_2^1 + \text{cov}_{s_1s_2} \quad \dots \text{式8}$$

図4 2つの診断法が陽性になる率が感度の積に共分散を加算した値になることの証明

になる。したがって、式5は式6に変換できる。式6の $+s_1 \cdot s_2$ と $-s_1 \cdot s_2$ の項は消去され、式7が得られる。さらに、項を移動させると、式8が得られ、2つの診断法が陽性となる率が、それぞれの感度の積に共分散を加えた値になることが証明された。

3つの診断法の組合せの場合

3つの診断法の組合せの場合はどうなるか、 T_1 、 T_2 は結果が陽性・陰性の2つのカテゴリー、 T_3 は3つのカテゴリーで表される例で考えてみよう。

図5に一例を示す。この例では、 T_1 、 T_2 はその結果が陽性・陰性の2つのカテゴリーで示され、 T_3 は3つのカテゴリーで示される。結果の組合せが $t_1^1=1$ 、 $t_2^2=1$ 、 $t_3^2=1$ の場合、いいかえると、 T_1 が陽性、 T_2 が陰性、 T_3 がカテゴリー2の組合せの感度すなわち $P(t_1^1=1 \cap t_2^2=1$

$\cap t_3^2=1 \mid D)$ を算出してみよう。

$P(t_1^1=1 \mid D)=0.4$ 、 $P(t_2^2=1 \mid D)=0.2$ 、 $P(t_3^2=1 \mid D)=0.2$ であることから、もし3つの診断法が独立していることが想定できれば、 $0.4 \times 0.2 \times 0.2=0.16$ になるはずであるが、図5の下段の式で示すように、実際には0.2である。この差には3つの診断法の結果の共分散も関与しているが、それだけでなく2つの診断法の組合せの共分散も関与してかなり複雑である。

式4で $J=3$ の場合、すなわち診断法が3つの場合の共分散の計算式を図6の式9に示す。

表記を単純化した式が式10である。式10のカギカッコ内を展開してみよう。

$$(t_1 - s_1)(t_2 - s_2)(t_3 - s_3) = (t_1 - s_1)(t_2 \cdot t_3 - t_2 \cdot s_3 - s_2 \cdot t_3 + s_2 \cdot s_3) \\ = t_1 \cdot t_2 \cdot t_3 - t_1 \cdot t_2 \cdot s_3 - t_1 \cdot s_2 \cdot t_3 + t_1 \cdot s_2 \cdot s_3 - s_1 \cdot t_2 \cdot t_3 + s_1 \cdot t_2 \cdot s_3 \\ + s_1 \cdot s_2 \cdot t_3 - s_1 \cdot s_2 \cdot s_3 \quad \dots \text{式 11}$$

疾患D	T_1		T_2		T_3		
	症例	t_1^1	t_1^2	t_2^1	t_2^2	t_3^1	t_3^2
1	1	0	0	1	0	1	0
2	1	0	1	0	1	0	0
3	1	0	1	0	1	0	0
4	1	0	1	0	1	0	0
5	0	1	1	0	0	0	1

$c_1=1, c_2=2, c_3=2$ の場合

$$P(t_1^1=1 \cap t_2^2=1 \cap t_3^2=1 \mid D) = \frac{1}{5} \sum_{i=1}^5 t_1^1 \cdot t_2^2 \cdot t_3^2 = 0.2$$

図5

3つの診断法で T_1 、 T_2 は結果が陽性・陰性の2つのカテゴリー、 T_3 は3つのカテゴリーで表される場合で、 T_1 が陽性、 T_2 が陰性、 T_3 がカテゴリー2の結果が得られる確率

$$\text{cov}_{s_1 s_2 s_3} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [(t_1^{c_1} - s_1^{c_1})(t_2^{c_2} - s_2^{c_2})(t_3^{c_3} - s_3^{c_3})] \quad \dots \text{式9}$$

$$\text{cov}_{s_1 s_2 s_3} = \frac{1}{N} \sum [(t_1 - s_1)(t_2 - s_2)(t_3 - s_3)] \quad \dots \text{式10}$$

図6 診断法が3つの場合の共分散の計算式

$$\frac{1}{N} \sum (t_1 \cdot t_2 \cdot t_3) = P(t_1=1 \cap t_2=1 \cap t_3=1 \mid D) \cdot s_1 \cdot s_2 \cdot s_3 \\ \frac{1}{N} \sum (t_1 \cdot t_2 \cdot s_3) = P(t_1=1 \cap t_2=1 \mid D) \cdot s_3 = (s_1 \cdot s_2 + \text{cov}_{s_1 s_2}) \cdot s_3 = s_1 \cdot s_2 \cdot s_3 + s_3 \cdot \text{cov}_{s_1 s_2} \\ \frac{1}{N} \sum (t_1 \cdot s_2 \cdot t_3) = P(t_1=1 \cap t_3=1 \mid D) \cdot s_2 = (s_1 \cdot s_3 + \text{cov}_{s_1 s_3}) \cdot s_2 = s_1 \cdot s_2 \cdot s_3 + s_2 \cdot \text{cov}_{s_1 s_3} \\ \frac{1}{N} \sum (s_1 \cdot t_2 \cdot t_3) = P(t_2=1 \cap t_3=1 \mid D) \cdot s_1 = (s_2 \cdot s_3 + \text{cov}_{s_2 s_3}) \cdot s_1 = s_1 \cdot s_2 \cdot s_3 + s_1 \cdot \text{cov}_{s_2 s_3} \\ \frac{1}{N} \sum (s_1 \cdot t_2 \cdot s_3) = s_1 \cdot s_2 \cdot s_3 \\ \frac{1}{N} \sum (s_1 \cdot t_2 \cdot s_3) = s_1 \cdot s_2 \cdot s_3 \\ \frac{1}{N} \sum (s_1 \cdot s_2 \cdot t_3) = s_1 \cdot s_2 \cdot s_3 \\ \frac{1}{N} \sum (s_1 \cdot s_2 \cdot s_3) = s_1 \cdot s_2 \cdot s_3$$

図7 診断法が3つの場合の共分散の式を展開したもの

それぞれの項に分けて総計のΣを付けて簡略化した形で式を表し、それぞれを展開したのが、図7に示す式である。

各項の展開した式を上記の式11に戻して、正負で同じ値の項を消去すると、図8の式12が得られる。さらに項を移動すると、式13が得られ、3つの診断法の結果が陽性の場合の共分散で調整した感度が得られる。

この式を見ると、3つの診断法の場合は、2つの場合と比べてかなり複雑になり、3つの診断法間の共分散だけでなく、2つの診断法間の共分散も計算する必要があることが分かる。

共分散に対する制限

また、式13の左の項すなわち3つの診断法の結果が陽性である確率は0～1の範囲に限定されなければならない。したがって、最小値は0、最大値は1になるという制限が必要になる。同じことが2つの診断法の場合も

あてはまる。これらの制限を式14および式15に示す。とりうる最大値については各診断法の感度の中で最小値となる。

実際の計算

図3に示すデータに基づいて式4に従って、式13に必要な共分散を計算し、共分散で調整後の感度をMicrosoft Excelで計算してみた。

図10に示すように、共分散で調整する前は3つの診断法が独立しているという前提で計算すると0.032となるが、共分散調整後は0.2となる。元のデータを見ると該当する症例は症例1のみであり、5例中1例だけなので、0.2が正しいことが分かる。

さて、診断法が4つになった場合も図7で示した手順と同じ様に式を展開すれば、共分散で調整した感度を求めることができる。式13から規則性を推測することもできるはずであるが、組み合わせる診断法の数が増

$$\text{cov}_{s_1s_2s_3} = P(t_1=1t_2=1t_3=1|D) - s_1 \cdot \text{cov}_{s_2s_3} - s_2 \cdot \text{cov}_{s_1s_3} - s_3 \cdot \text{cov}_{s_1s_2} - s_1 \cdot s_2 \cdot s_3 \quad \dots \text{式12}$$

$$P(t_1=1t_2=1t_3=1|D) = s_1 \cdot s_2 \cdot s_3 + s_1 \cdot \text{cov}_{s_2s_3} + s_2 \cdot \text{cov}_{s_1s_3} + s_3 \cdot \text{cov}_{s_1s_2} + \text{cov}_{s_1s_2s_3} \quad \dots \text{式13}$$

図8 3つの診断法の結果が陽性の場合の共分散で調整した感度の計算式

$$-(s_1 \cdot s_2 \cdot s_3 + s_1 \cdot \text{cov}_{s_2s_3} + s_2 \cdot \text{cov}_{s_1s_3} + s_3 \cdot \text{cov}_{s_1s_2}) < \text{cov}_{s_1s_2s_3} < \min(s_1, s_2, s_3) \quad \dots \text{式14}$$

$$-s_1 \cdot s_2 < \text{cov}_{s_1s_2} < \min(s_1, s_2) \quad -s_1 \cdot s_3 < \text{cov}_{s_1s_3} < \min(s_1, s_3) \quad \dots \text{式15}$$

$$-s_2 \cdot s_3 < \text{cov}_{s_2s_3} < \min(s_2, s_3)$$

図9 共分散に対する制限。min()は最小値を選択するという意味である

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	症例	t ₁ ¹	t ₁ ²	t ₂ ¹	t ₂ ²	t ₃ ¹	t ₃ ²	t ₃ ³			
2	1	1	0	0	1	0	1	0			
3	2	1	0	1	0	1	0	0			
4	3	1	0	1	0	1	0	0			
5	4	1	0	1	0	1	0	0			
6	5	0	1	1	0	0	0	1			
7	感度	0.8	0.2	0.8	0.2	0.6	0.2	0.2	=AVERAGE(H2:H6)		
8											
9		0.2			0.8		0.8	=G2-G\$7			
10		0.2			-0.2		-0.2				
11		0.2			-0.2		-0.2				
12		0.2			-0.2		-0.2				
13		-0.8			-0.2		-0.2				
14											
15		0.128	=B9*E9*G9		0.16		0.16		0.64	=E9*G9	
16		0.008			-0.04		-0.04		0.04		
17		0.008			-0.04		-0.04		0.04		
18		0.008			-0.04		-0.04		0.04		
19		-0.032			0.16		0.16		0.04		
20	covs1s2s3	0.024		covs1s2	0.04	covs1s3	0.04	covs2s3	0.16	=AVERAGE(I15:I19)	
21											
22	s1*s2*s3	0.032	=B7*E7*G7								
23	共分散調整後	0.2	=B22+E20*G7+G20*E7+I20*B7+B20								

図10 3つの診断法の場合の共分散調整後の感度の計算例

加すると非常に複雑になる。

また、以上述べたことは特異度についても適用される。特異度は特定の疾患群ではなく、さまざまな疾患の患者および健常者の集団で構成される対照群における陰性率であるが、陰性の結果を1、陽性の結果を0として同じ手法で共分散を求め、共分散で調整した偽陽性率から特異度を導き出すことができる。

最初に取り上げた、5つの疾患の正確な鑑別診断に必要なデータは、診断が確定したそれぞれの疾患群において、診断に用いようとする診断法を実施し、その結果をそれぞれの感度とすべての組合せの共分散の値だと考えられる。

最後に

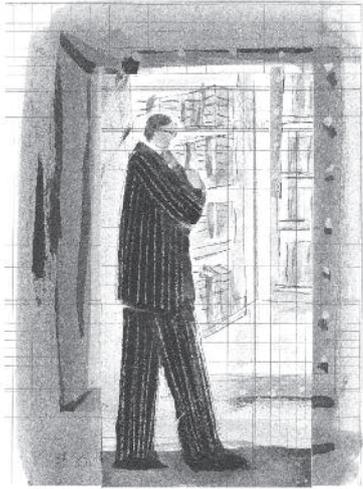
共分散で調整された複数の診断法の感度の計算はプログラミングが必要な領域であると著者は考える。したがって、Rなどプログラミングができるプラットフォームを用いることが一つの対処法であり、著者はすでにそのようなスクリプトを作成し実際の臨床データの解析に用いた経験がある。その結果示されたのは、共分散調整後の感度が調整前とかなり異なるため、それを用いて計算した事後確率の順位が変わってしまうことがありうるということであった。

また、OpenBUGSを用いて、ベイジアンアプローチでマルコフ連鎖モンテカルロシミュレーション(MCMC)を用いて感度および共分散をもとめることも可能である。いくつかの例で試みた結果では、今回述べた方法による結果とほぼ同じ結果が得られている。

今後、共分散による調整が活用されるようになることが期待されるが、電子カルテのデータと組み合わせることを推進すべきではないかと考えている。それとともに、感度・特異度の枠組みで考えることの限界も感じている。実は、今回述べたことにもそれを乗り越えるヒントを含めてある。

文献

- 1) Kassirer JP, Wong JB, Kopelman RI: Learning clinical reasoning. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, USA, 2009.
- 2) Jones G, Johnson W, Hanson T, Christensen R: Identifiability of models for multiple diagnostic testing in the absence of a gold standard. Biometrics 2010; 66:855-63.



サラミ論文、LPU、Imalas

あいみつく*連載 論文発表の倫理 ②

山崎 茂明

Shigeaki Yamazaki

愛知淑徳大学人間情報学部 教授

1. サラミとimalasは金太郎飴と似ているか？

サラミソーセージは、塩で味付けされたイタリア原産の高級ソーセージであり、賞味できる最も薄い厚さにスライスしようとするところから、ひとつの発表で済む研究成果を、薄く切り分けて数多く発表する行為をサラミ論文と表現している。こうしてみると、サラミ論文は、出版可能な最小単位に分けて発表するLPU (Least Publishable Unit) 論文と同一と考えることができる。しかし、できるだけ薄くスライスすることをよしとする点では、サラミと金太郎飴は一致しないため、金太郎飴に例えるのは少しずれがある。ただ、重複発表の例えとして金太郎飴は適切である。

サラミ論文のルーツを調べていく過程で、imalas出版という言葉が眼にとまった¹⁾。Laakeらの著書によれば、初代の全デンマーク倫理委員会議長であった Povl Riis教授によって名づけられたとあり、Riisも科学の不正行為についての代表的な著作のひとつである“*Fraud and Misconduct in Medical Research*”の1版 (BMJ Books, 1993)、2版、4版でimalas出版に触れている。なお、Riisは、母国語と英語を併用する北欧の立場から、「生物医学雑誌への統一投稿規程」の第二版 (1982年) 改訂時に、dual publication (二重出版) について提案していた。異なる言語で、異なる読者層を対象に、両誌の編集委員長が了承するなかで行われるケースを、許される重複出版として認めるよう要請し、その主張は1984年に並行出版 (parallel publication) として認められた。

Imalas出版は、本質的に同一である成果を連続的に出版するものであるが、連続する個々の分析に際して一部分だけ新しいデータを加えている。サンプル数や症例数を増やし、そして調査期間を延ばすことで、新たな論稿として出版するものである。これは、肉の増量材論文と同じである。サラミ出版とimalas出版は、ともに得られた成果から最大限の論文数を稼ぎ出そうとする不適切な行為である。

重複発表について、SY Kimらはサラミやimalasを含め、三つのパターンで示している²⁾。第一が「コピー

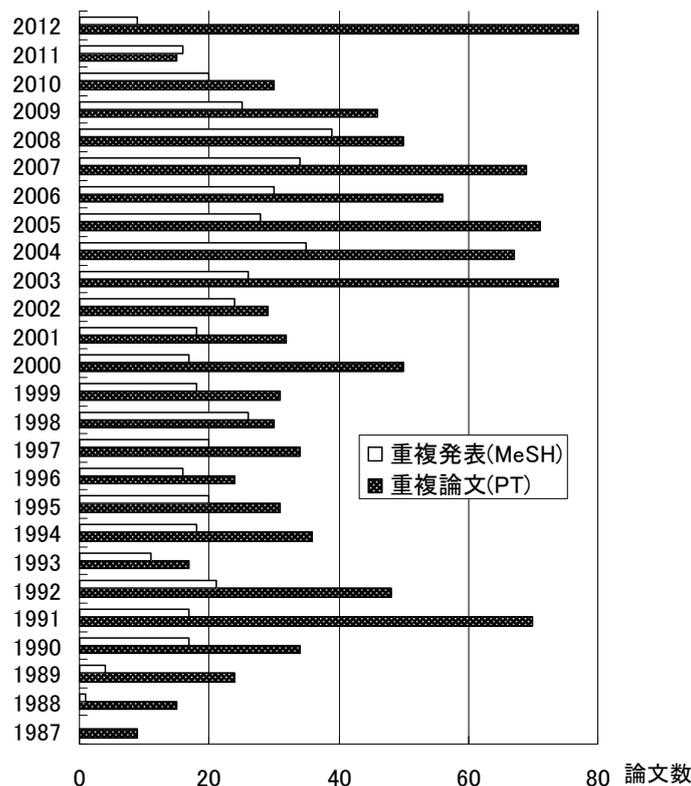
であり、同一言語間、異なる言語間で発生し、著者順や論題などに一部異なりがある場合もあるが、本質的に同一論文である。第二が「サラミ」であり、LPU (Least Publishable Unit) や Minimal Publishable Unit と同じである。第三が、imalas出版であり肉の増量材 (meat extender) と同様である。

2. サラミを検索する

論文数を増やす不適切な行為として、重複発表 (duplicate publication)、多重発表 (multiple publication)、無駄な発表 (wasteful publication)、余計な出版 (redundant publication) などがある。しかし、それらの定義は十分に普及しているのだろうか。本稿では、サラミ論文 (salami paper) に焦点をあて、最小出版可能単位症候群 (Least Publishable Unit Syndrome)、imalas出版など、関連する言葉についても検討してみたい。

PubMedを用いて、重複論文として特定された論文数と、重複発表について論じた記事数を調査し、重複発表をめぐる背景を示した (図1)。出版タイプから重複論文数を識別し (N=1069)、MeSHキーワードを使い重複発表を主要主題とした論文数 (MeSH Major Topics, N=510) をもとめ、1987年から2012年の年次変化をまとめて示した。調査は2013年10月6日に行った。重複論文のピークは三つあり、1991年、2003年-2007年、そして2012年の出版論文である。1992年は、研究公正局が米国で創設された年である。重複発表についての記事は、1989年以降毎年20編前後が掲載され、2004年からは30編程度に上昇し、2009年以降は減少に転じていた。

さらに、PubMedを利用して、サラミについて調べてみた。Salamiとシンプルに検索してみると695件という結果であった。プルダウンしながら見ていくと、食品としてのサラミソーセージ、著者名欄でヒットしたものなどが多く検索されていた。食品としてのサラミに関係する論文は260件、Salami氏が著者の論文は345件となり、残りの90件のなかに該当文献が含まれ



(出典：PubMed 6 Oct, 2013)

図1 出版タイプからみた重複論文数 (PT, N=1069) と、重複発表を主要主題とした論文数 (MeSH Major Topics, N=510) の、1987年-2012年の年次変化

る。そこで、「重複発表 (duplicate publication)」、「出版 (publishing)」、「定期刊行物 (periodicals)」、「書き方 (writing)」などのMeSHキーワードを共有する文献に絞ると、32件が識別できた。主要なキーワードであるMeSH Major Topicsで絞ると30件、広めに絞ると32件という結果であった。検索結果から、最も古い文献は1991年のものであったが、私の手持ち資料では、1986年Huth博士による論文が見つかった。日本では、医中誌Webを検索すると、1997年に作田が先駆的なレビュー論文を発表していた³⁾。なお、最小出版可能単位症候群 (Least Publishable Unit) については8件、同意語としてMinimal Publishable Unitもあり2件が検索された。

3. サラミ論文とは

サラミ論文についての最初の記述は、PubMedやGoogle Scholarによる検索と手持ちの資料から、Annals of Internal Medicine誌の編集委員長であったHuth博士による1986年の「無責任なオーサーシップと無駄な出版」のなかで言及されたと現時点では考えている⁴⁾。無駄な出版の代表例は、ひとつの研究から得られた成果を二つ以上の論文に分割して発表していくもので、Huthはこれをサラミ科学 (salami science) と呼んだ。サラミ出版 (salami publication) やサラミ論文 (salami paper) という表現が中心になる中で、

なぜ当初は「サラミ科学」と呼んだのであろうか。おそらく、業績主義が蔓延する環境下で、論文数をいかに増加させるかについて、科学界が汲々となっている風潮を表現し批判しようとしたのではないだろうか。肉の増量材論文 (meat extenders) についても述べており、それは新しい結論が得られた訳ではないにもかかわらず、すでに発表された論文内容に新たな対象を追加し、結論を変えること無しに次々と執筆するものである。肉にジャガイモやでん粉などを混ぜあわせ、肉の量を大きく見せる違反行動ともいえよう。

さらに、Huthはサラミ出版と同じ意味として、最小出版可能単位 (LPU: Least Publishable Unit) 症候群について、1981年のBroad論文を引用し取り上げていた。なおBroadは、1983年に“Betrayers of the Truth” (牧野賢治訳『背信の科学者たち』) をWadeと共著で出版し、ベストセラーとなった。最小出版可能単位 (LPU) は、研究が1論文で報告できるにもかかわらず、研究から得られた知見を、出版可能な最小単位に分割して複数の論文として発表するものである。ひとつの研究から、できるだけ多くの論文を生み出すための技法とも言える。

医学界のオピニオンをリードする総合医学雑誌の編集委員長として、Huthと並び称される英国のBMJ誌委員長であったLock博士は、サラミ出版と呼び以下のような問題点を指摘していた⁵⁾。サラミ出版が、質の高い大規模な研究成果を、いくつかの小さな論文に分割し、

さまざまな学術誌に散らばって掲載されることから起きる混乱を憂慮していた。肉の増量材論文は、わずかな患者データが最初の出版に加えられ、結論は最初の論文と同一である。また、昇進や転職時の評価にあたる委員会などで、論文がほとんど査読されず、その数だけが取り上げられている現状にも苦言を呈していた。

4. Imalas出版

ところで、imalasという表現はどこから来たのだろうか。サラミ (salami) の文字列を良く見ると、imalasはその逆綴りになっている。live (生存) の逆綴りはevil (悪魔) になるように、時として綴りを逆にすると、状況が大きく変化する例がある。imalasの発案には、科学界に注意を喚起する意図があるように思う。SY Kimらは、2004年のKoreanMedに索引された455論文を対象に、重複発表がなされていないかを調査し、27論文 (6%) と予想していたよりも高い重複率を見出した。英語を母国語としない韓国にあって、重複発表を識別することに困難性もあり、余計な出版 (redundant publication) の定義を明確にし、周知をしていく必要があるという結論を述べた。SY Kimらは、imalasという言葉掲げること、韓国国内だけでなく重複発表への関心を呼び寄せようとしている⁶⁾。

また、Journal of Craniofacial Surgeryの手紙欄⁷⁾で、YS Kimらはimalas出版に相当する事例を明らかにしていた。著者らはマリケン法による口唇裂手術の症例記事を、最初に1997年から2002年の30例について、2005年のPlastic and Reconstructive Surgery誌に発表し、さらに1997年から2007年の44例について、Journal of Craniofacial Surgeryの2009年号に発表していた。この論文は、最初の論文の症例に14例を加えたもので、結果の記載方法や考察はほとんど同じであり、両者の結論に違いは無い論文であった。重複出版のimalas論文にあたり、不適切な論文である。

5. 終わりに

重複発表は、著者にとり論文数を簡単に増やし、業績リストを厚くさせることができる。ポスト獲得、昇任人事、研究資金申請など、さまざまな場面で、論文数が必要である。近年、論文数でなく質へと研究者評価の重心を移してきたが、ポストを求める若手研究者にとり、まずはある程度の業績数を産み出さなければならない。また、若手だけでなく研究室のトップも助成金を継続して得ていくために、自分の名をクレジットした多くの論文を部下の研究者に発表させる必要がある。論文の数は、依然として求められている。

重複発表は、論文数を増やすためのものであり、著者にとり有益であるかもしれないが、読者には役に立たない論文である。巨視的に見ると、論文数の増大をもたらす、情報洪水や情報爆発を悪化させるだろう。

Huthの1984年論文の指摘にもどれば、重複出版は経済的なコストとエネルギーから考えると、論文審査、編集、ジャーナル制作、配布、流通、利用、保存、二次データベースの制作など、二重・三重の費用を必要とする。これらのコストは、科学の資源を浪費するものであり、ジャーナル・スペースを無駄にしていると批判していた。さらに現在では、重要な論文が、さまざまな雑誌に分割されると、それらを集めて読まなければならない。また、臨床試験の結果が重複して出版されると、システムティックレビューやメタ分析の結果に誤った影響を与えるだろう。

サラミ論文のルーツや初期の議論を調べていくと、当時の重複出版についての率直な批判の声が聞こえてきた。Imalas出版について検討するなかで、重複出版の現実的なパターンを明確にし、誤った重複出版の展開に注意する必要がある。

文献・資料

- 1) Laake P, Benestad B, Olsen BR. Research Methodology in the Medical and Biological Sciences. Academic Press, 2007, p.46-7.
- 2) Kim SY, Hahn CK, Bae CW. Duplicate publications in Korean medical journals indexed in Korea Med. J Korean Med Sci. 2008; 23: 131-33.
- 3) 作田英成. 余計な医学論文：重複出版とサラミ科学. 防衛衛生 1997; 44(5) : 139-44.
- 4) Huth EJ. Irresponsible authorship and wasteful publication. Ann Intern Med. 1986;104; 257-9.
- 5) Lock S. Publication: duplicate, salami, meat extender. BMJ. 1989 ; 298: 299.
- 6) Wager E. EASE Conference-report on session: Digital tools for detecting misconduct. European Science Editing. 2012; 38(3): 75-6.
- 7) Kim YS. Suspected IMALAS publication. J Craniofac Surg. 2012; 23(2):619.

この人この研究

冲永寛子 先生



Profile

おきなが ひろこ先生

帝京大学 常務理事・副学長・医学部内科学講座教授

帝京平成大学 学長

帝京短期大学 学長

- 1999年 東京大学 医学部医学科 卒業
三井記念病院内科研修医（2001年5月迄）
- 2001年 帝京短期大学学長（現在に至る）
- 2002年 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科
- 2006年 東京大学大学院医学系研究科博士課程内科学専攻 修了 博士（医学）
帝京大学 副学長・医学部内科学講座 教授（現在に至る）
- 2007年 帝京平成大学 学長
- 所属学会 日本内科学会 評議員、日本内分泌学会、日本糖尿病学会、
日本甲状腺学会、日本内分泌病理学会、日本間脳下垂体腫瘍学会
- 専門分野 内分泌学

はじめに

この度、「この人この研究」というコーナーでの執筆をご依頼いただきましたが、私は研究者としては研究について何かを語るような立場では残念ながらありません。自分の専門を生かしながら教育機関、医療機関の運営に関わっている立場から自分の医療、医学、医療者の教育のめざすところを述べさせていただきたいと思えます。

医学部、研修医時代

1999年に医学部を卒業後、できるだけ早く患者さんの役に立ちたいと思う一心から、大学病院ではなく、社会福祉法人三井記念病院の研修医となりました。その後、大学院で母校である東京大学に戻り、腎臓・内分泌内科の藤田敏郎教授のご指導のもと、高野幸路先生の研究室で下垂体の研究に従事し、大学院では共焦点顕微鏡を用いて下垂体の分泌構造を可視化し、その分泌機構の分析を行いました。二人の子供を出産し、育児しながらの研究生活でしたので、時間的にも体力

的にも大変苦労しましたが、家族や保育園、ベビーシッターさんなど助けていただいたので何とか論文が仕上がりました。

医学から教育の世界へ

研修医中に結婚することとなり、帝京大学とご縁があり、研修医終了後すぐに医師として医療を行いながらも突如として教育者としての仕事に重きを置くことになりました。今まで学生や勤務医、研究者として大学には接していた者が、逆に教育する側や運営する側に身をおくこととなり、帝京短期大学という家政系の女子短大の学長となったわけです。全く右も左もわからないうちに、不幸なことに「短大冬の時代」といわれる学生が全国的に激減する状態となり、私が学長になったばかりの帝京短期大学もその影響を受け学生数が減ってしまい、一時は経営が危ぶまれました。そこで私は大学の改革を行い、女子短大を男女共学とし、家政系のみだった短大を、保育士、幼稚園教諭などの教育系、臨床検査技師、柔道整復師などの医療系の資格を取得できる学科を設置し、今では志願者数が全国の短期大学でも有数の大学に生まれ変わることができ

ました。学生が大学で学び、社会に送り出すために魅力的な大学にしていきたいと願い、大学パンフレットの作成からオープンキャンパスの運営方法、就職支援の強化など入学から卒業まできめ細かい教育を行うための改革を同時に行い、大変でしたがこの時の苦労した経験が今でも役に立っています。

医療人の教育に

その後、帝京大学、帝京平成大学の両大学にも関わることとなり、医師、薬剤師、看護師、理学療法士、作業療法士、臨床検査技師、放射線技師、栄養士などの医療に従事する医療人の育成に携わっています。医療は医師だけで成り立つ時代ではなく、様々な職種の医療従事者が患者さんを中心としたチームを組み、連携を取りながら医療を行っています。医療は日々進歩しており、高度な専門性が要求されていますので、どの職種もそれぞれ大切な仕事です。例えば心臓血管外科で冠動脈手術する患者さんには、術前のカテーテル検査には放射線技師が必要ですし、手術室では臨床工学技士が術中に対外循環の設定し、術後は心臓リハビリテーションのために理学療法士が関わります。もちろん、看護師、薬剤師、栄養士が患者さんを日常的にもサポートし、退院後も安心して生活ができるような支援をしていきますので、実に様々な医療者が一人の患者さんに関わっています。患者さんを中心としてそれぞれが自分の専門性を生かすことにより、患者さんが高度な医療を安心して病院で治療を受けることができるのです。医療者を教育していく立場としては、学生さんたちには自分の目指す仕事に対するプロフェッショナル精神を持ち、その専門性を深め、チーム医療による高度な専門性を発揮してほしいと考えています。

現在も続けている診療

学長となった現在でも帝京大学医学部附属病院で週一回の外来診療を継続しており、Basedow病や橋本病など甲状腺疾患を中心とした内分泌疾患の患者さんの治療をしています。「まだ外来をしているのですか？」と驚かれることも多いですが、患者さんと接している時間は私にとってやりがいを感じ、本来の自分に戻り、自分のスキルを保つ大切な時間になっています。また、患者さんとお話しながら、その地域の医療状況、帝京大学の長所短所、近所での評判、院内の対応など生の声を聞くことができ、それを病院の現場にフィードバックすることもできます。「インフルエンザワクチンと打ちたいのだけれど、申し込んでも待つような話だった。」ということをお話すると、私は「ワクチンが不足しているのか？それとも他の原因があるのか？」と考え、病院での対応を検討する方向性を打ち出し、解決していきます。私が自ら医療者として実践を重ね、できるだけ今の高度な医療を肌で感じるこ

により、それらを再び教育にフィードバックできるようにこれからも診療は続けていきたいと願っています。

女性医師・研究者支援へ

仕事も家庭もがむしゃらに突っ走ってきた私ですが、自分の経験と苦労を次世代の女性医師や研究者のために生かしたいと考え、最近女性医師・研究者の支援を進めており、帝京大学に設置された女性医師・研究者支援センターでプロジェクトを進めています。日本は男女格差という点においては後進国で、「ジェンダー・ギャップ指数」（世界経済フォーラムの男女格差に関するランキング）でも日本の順位は2013年度136ヶ国中105位です。女性は家庭を持つと育児、家事、将来的には両方の親の介護などで時間をとらざるを得ませんし、そのこと自体はとも意味があることです。しかし、女性に特化した支援をしなければ、仕事のキャリアは続かなくなってしまいます。各大学ですでに取り組んでいますが、帝京大学では研究を続けていくための補助員を雇用したり、メンター制度で相談に応じたり、保育・介護に関する補助金を出したりと、女性を甘やかせるのではなく、本当に必要としている支援を行っていきたくて考えています。

おわりに

私が医師を目指したのは、医療を通じて直接人の役に立ちたいと考えたからでした。私が現在行っている教育とは人を育てることであり、医師として目の前の一人の患者さんに接することとは異なりますが、大学で学んだ方達が社会で活躍することによって社会に貢献してほしいと強く願っています。社会から求められる人材の育成を通じて、医療と教育についてこれからも常に考えて参りたいと思います。

営業推進部 ANNEXから煉瓦館へ



(一財) 国際医学情報センター 営業推進部 田仲 清道

大幅な組織改編

新規事業のI-disや著作権ライセンス処理サービスが軌道に乗り始めた翌年の2010年4月、大きな組織改編がありました。本部制は解体され5つのフラットな部門制になり、東京分室は営業推進部と名称を変え、渉外担当は営業課、資料サービス担当は情報サービス課になりました。同時に、別部門だった大阪分室が同じ部門になりました。大阪分室長は営業課の職員が兼務しました。東京と大阪を行ったり来たりで負担は大きかったはずですが、このことで東京と大阪の文献複写事業に一体感が生まれました。文献複写事業もI-disの成長に引っ張られる形で、少しずつですが息を吹き返していきました。



大阪分室のスタッフ

東日本大震災

2011年3月11日、ANNEXのオフィスでその日を迎えました。ANNEXは雑居ビルの3Fにあります。エレベーターが止まり、机の上の観葉植物やPCが倒れ、普通の地震ではないと感じましたが、その瞬間にこれが大震災になっているとまでは思いませんでした。部門長は即座に煉瓦館に集められ、私は当時の理事長からANNEX職員のためにすぐに食料調達するよう指示を受けました。ANNEXの1Fはコンビニエンスストアでしたので、買い物かごにできるだけ多くの食料を買い込みました。そこまでする必要があるのかとも思いましたが、数時間後、その指示が的確だったことを思い知らされました。そこから先の状況は、多くの方がご経験された通りです。ANNEXでは多くの職員が帰宅できず、オフィスで眠れぬ夜を過ごしました。しかし本当に大変だったのは、週が明けて出勤してからでした。慶應

の医学図書館が壊滅的な状況になっていたのです。書架の本はほぼ飛び出してしまっていて、床には散乱した本が積み上がり、腰の高さくらいまでになっていました。ANNEXからもヘルメットをした大勢のスタッフが応援に駆け付け、かなりの短期間で元の状態に回復させました。これは全国の図書館の中でも異例の早さだったそうです。こうした努力もあり、文献複写業務は震災後も大きな影響なく再開することができました。

更なる組織改編

文献複写事業は、下げ止まるどころか少しずつ売り上げを伸ばし始め、I-disや著作権ライセンス処理も急成長を続け、情報サービス課が課として抱える業務量を超える状態になってしまいました。こういった背景から、2011年10月、情報サービス課を「文献複写」と「I-disおよび著作権ライセンス処理」に2分割しました。詳しく説明しますと、情報サービス課でI-disと著作権ライセンス処理を担い、資料サービス課(新名称)で文献複写を担うことになりました。それと同時に、当時別の部門にあった学術事業課が、課ごと営業推進部に入ることになりました。学術事業課は、ガイドライン作成支援や論文投稿サポート、雑誌編集や慶應関連の学会事務を行っている課です。学術事業課の再編にはいくつかの理由があるのですが、最大の理由は学術事業課そのものを立て直すことでした。他部門から一つの課を任せられるということは、営業推進部の管理能力が評価されたことでもあり、非常に大きな責任を感じる一方で、それ以上の喜びもありました。実際には、営業課の職員が学術事業課の課長を兼務する状況でしたが、二足のわらじをうまく履きこなしてくれていました(当人は大変だったと思います)。

新規事業の急成長

当時からIMICでは、重点事業の一つにI-disを掲げて営業活動をして参りましたが、1社目の導入以降、導入のペースは落ちることなく、今年の20社目まで総じて高い評価を頂いています。以前よりコンテンツ部分の作成(抄録作成・索引付与)には定評があり、I-disとのセットで受託することのメリットも強く感じて頂いたようです。また、受託数の増加だけでなく、ユーザーからの様々な意見を受け、医中誌WebやT辞書との連携なども実現し、I-disそのものが進化していきま

した。

一方で著作権関連では、2011年に製薬協が透明性ガイドラインを策定し、そこに「医学・薬学関連文献等提供費」の項目もあることから、製薬業界では著作権処理等のコンプライアンスに対する意識がより高まってきました。ANNEXにいる間、私は著作権関連の勉強会の依頼を数多く頂きましたが、一企業の枠を超えた複数の関連団体から勉強会の依頼を受けることもありました。このような背景に加えて、特に海外との交渉に長けた著作権処理のスペシャリストの存在、別部門での資材作成が急激に受注を伸ばしていたことともリンクして、図表の転載許諾などの依頼もコンスタントに増加し続け、課にとって大きなウェイトを占めていきました。



広くなった新しいオフィス

煉瓦館への移転の経緯

2013年に入り、上記のような業務の拡大に併せて職員を採用していくと、どうしてもANNEXだけではスペースが不足していき、デスクをフリーアドレスデスクに変え、通常4人が座るところに5人座って仕事をするという状況になってしまいました。事業が拡大してうれしい反面、労働環境の悪化が頭を悩ます大きな問題になっていました。ちょうどその頃、ANNEXの4Fのテナントに退去の話が出ており、ならばその4F借りても良いのでは、という役員の判断もあって、調整を始めた矢先、今度は煉瓦館の1Fにも空きが出るという話が舞い込んできたのです。コストや利便性等を総合的に判断した結果、煉瓦館1Fに移転することが決定しました。4月末、ゴールデンウィークの前半に移転が行われました。煉瓦館は元々、2Fと5Fに他部門があり、営業推進部が戻ることで一体感が増す、それが移転の大きな理由でした。煉瓦館1Fの敷地面積はANNEXのちょうど2倍の大きさになります。リフォームされた大きく綺麗なオフィスを、営業推進部1部門だけで占めてしまう程に大きな組織になったことは非常に感慨深いですし、この数年間のつらい状況を一緒に乗り越えてきてくれた営業推進部の職員には感謝が尽きませんでした。ANNEXへの移転を余儀なくされた時、営業だけは煉瓦館に残ればよいという声も多くありました。それは数年で撤退するだろう課と行動をとる必要はない、との意味で言われたのですが、ANNEXで複写と営業が一丸となって複写事業の浮沈をかけて行動した結果、煉瓦館に凱旋出来たのですから、営業と一緒にANNEXに移るとい判断は決して間違っていなかったと思っています。



営業推進部全員集合

移転から半年が経って

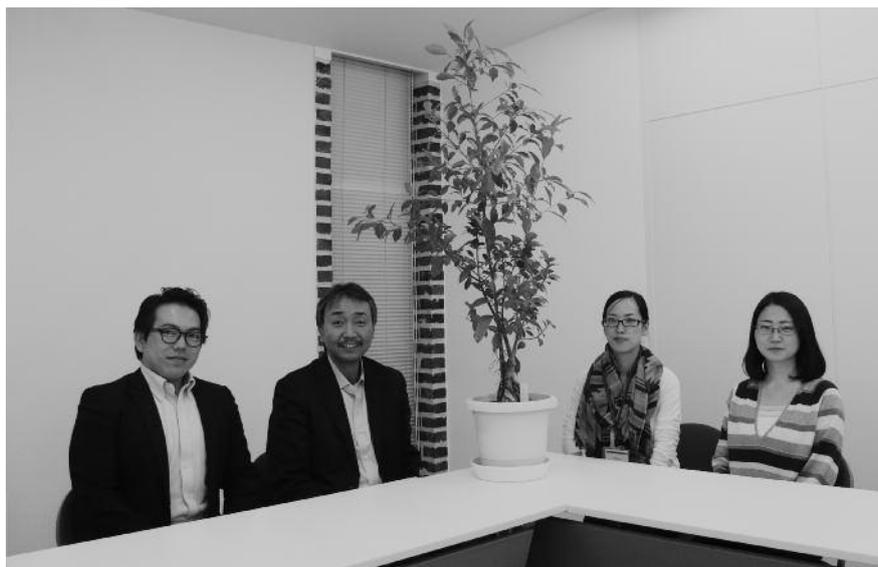
ANNEXから煉瓦館へ移転して半年、この原稿を書くにあたり、ANNEX移転前と煉瓦館移転後の状況を整理してみました。移転前の2009年3月の職員（アルバイト含む）の数は61名で、部門の事業収入はIMIC全体の23%を占めていました。移転後の2013年3月の職員数は89名になっており、事業収入は全体の37%を占めるまでに成長しました。営業推進部の事業収入は、この4年間で87%増となりました。IMICとしてもこの4年間で18%増となっているので、少なからず貢献できたと思っています。

終わりに

振り返れば、あの頃一体何と闘っていたのかと思うこともあります。自分の所属する部署の事業を撤退させると宣言され、煉瓦館からの移転を余儀なくされた当時、それを考える心の余裕はありませんでした。一方で複写事業の将来が明るくないことは良く理解していましたし、ただ反発することに意味がないこともわかっていました。

そのような中で新規事業の立ち上げという追い風があり、そこに帆を立てて迷うことなく進めたのは、各課の課長を中心とした、逆境に負けない職員たちの頑張り以外に他なりません。自分のプライドはここにあるのだと確信できた4年間でした。結果として、悔しい思いを売り上げで「倍返し」させてもらいましたし、色々あったことで営業推進部の結束は非常に強くなり、悪いことではなかったと確信しています。ちなみに、ANNEX移転時に購入したガジュマル（当時20センチ）は、現在1.5メートルの大きさに。この4年間の営業推進部の成長を象徴するかのようです。

最後までオフィス移転の話にお付き合い有難うございました。今後、煉瓦館に集結したIMICは部内だけでなく、財団として一体感を持ち、より良いサービスに努めていく所存ですので、今後ともIMICをご支援くださいますようお願いいたします。



成長したガジュマルと著作権チーム



作・絵
A. K.



編集後記

■寒いのが苦手と言いつつ毎年冬になるとスキーをしていたのですが、年々動きがにぶくなっていくように感じるため、最近では怪我をしないようスキーをせずにのんびりとお正月を過ごすようになりました。新しい年が皆様にとって良い年でありますようお祈り申し上げます。(あまのじゃく)

■当広報誌の編集委員としても長くご活躍されたカピバラさんが、退職されることになりました。寂しい限りですが、皆様に喜ばれる「あいみっく」を引き継いで発行していきたいなと思います。カピバラさん、お疲れ様でした！（ダメ母）

■毎年多くの皆様にお集まり頂いているIMICユーザー会ですが、今年度は来年2月26日（水）に開催することが決定致しました。営業部門では、今回も工夫を凝らしたユーザー会限定のIMICグッズを準備中ですので、そちらもぜひご期待下さい！（ジーパン）

■先日、ミッキーマウスが85歳の誕生日を迎えたとのニュースがありました。私は「ミッキー60歳に！」「かわいいけど、実は還暦！」と騒いでいたころを知っています。あれから、えっ四半世紀……。ほけーと暮らしているうちに、すぐ「ミッキー100歳に！！」のニュースを聞いてしまいそうで怖い…。(むぎ)

(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GVPI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料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