

CONTENTS

Editorial

東京オリンピック・パラリンピックに向けたスポーツ医学 ---- 松本 秀男 63 (1)

シリーズ AIと医療 10

AIによる画像診断のための
データクレンジングと特徴抽出 満倉 靖恵 64 (2)

シリーズ21世紀の健康とは? 8

ありふれた糖尿病にどのように対処する?
~糖尿病治療のめざすこと~ 河盛 隆造 68 (6)

医学統計学シリーズ 第54回

PROMETHEEを用いた
Multi-Criteria Decision Making 森實 敏夫 73 (11)

「この人・この研究」

第47回 宮岡 佑一郎先生 81 (19)

連載 回想録 私の仕事7 藤井 信栄 85 (23)





2019年度 財団の活動記録

2019年

- 5月 2019年度第1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 徹底活用講座 ～ビギナーが PubMed を使いこなせるようになるための集中演習～」
- 6月 2019年度第2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入門講座 ～日本語の特徴を踏まえた論理的ライティングのポイント～」
2019年度第1回定例理事会開催
2019年度定時評議員会開催
- 7月 IMICビアパーティ開催（会場：KIHACHI青山本店）
2019年度情報セキュリティに関する定期教育（全職員対象）
- 10月 2019年度個人情報保護に関する定期教育（全職員対象）
- 11月 2019年度第3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）
「薬剤情報の何をどう共有するか ～誹謗中傷にならない批判の方法～」
信濃町煉瓦館防災訓練
2019年度品質マネジメントシステム研修（全職員対象）
- 12月 2019年度第4回IMICセミナー開催（於：財団会議室）
講師：石塚 善久（メディカライト・ジャパン代表）
「メディカルライティング講座 2019 ～論理的思考から始まるライティングの基礎～」
IMIC忘年会開催（会場：明治記念館）

2020年

- 1月 2019年度ハラスメント防止研修（全職員対象）
- 2月 2019年度IMICユーザー会開催 ⇒ 中止
- 3月 2019年度第2回定例理事会開催
2019年度臨時評議員会開催

表紙写真（撮影：北山英一）

あいみっく Vol.41-3

発行日 2020年9月15日

発行人 戸山 芳昭

編集人 「あいみっく」編集委員会 委員長 秋本恒雄

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 堺筋ウエストプレイス 10階

TEL 06-6203-6646 / FAX 06-6203-6676



東京オリンピック・パラリンピックに向けたスポーツ医学

公益財団法人 日本スポーツ医学財団 理事長

松本 秀男

はじめに：東京オリンピック・パラリンピック（Tokyo-2020）の開催が1年間延期された。Tokyo-2020はスポーツ医学にとっても、その真価を発揮する絶好のチャンスであるが、今後の動向に予断を許さない。いずれにせよ、これまでの準備を無駄にしない様に、スポーツ医学の現状と課題を再確認したい。

スポーツ外傷や障害の治療：スポーツ医学の最大の使命は外傷や障害に対して、「早期のスポーツ復帰を目指した治療」をすることである。そのためには競技種目やポジションによる体型、筋力、柔軟性、俊敏性などの身体機能の相違を理解する必要がある。また、治療期間中の筋力低下や柔軟性、敏捷性、試合勘、モチベーション等の低下を防ぐ対策も熟知する必要がある。更に、選手の所属するチーム全体の予定やバランスを考えて治療時期や方針を決定することも重要である。このようなスポーツの特徴を理解することがスポーツ医学的治療のカギとなるが、現状では各診療科の医師がそれぞれの立場で治療にあたっている。今後、スポーツ医学全体の知識と経験を応用した総合的な治療体制の構築が望まれる。

予防医学としてのスポーツ医学：スポーツ医学のもう一つの重要な課題はパフォーマンスを落とすことなく、外傷や障害を予防することである。メディカルチェック体制の整備、スポーツ現場における医療スタッフの配備やAED等の医療機器の整備などが重要である。しかし、学校スポーツや小規模の競技団体などでは未だに体制が不十分であり、今後早急な整備が必要である。更に、外傷や障害予防のために、筋力や柔軟性、俊敏性等のトレーニングが広く行われているが、その方法については十分なEBMが確立しておらず、今後その整備も必要である。

健康のためのスポーツの応用：近年、メタボリック症候群やロコモティブ症候群等に対する健康スポーツの必要性が指摘されている。しかし、現状では「1日1万歩、歩きましょう」等、画一的な指導がなされることが多い。個人によって必要とする運動の種類、必要消費カロリー、運動能力や機能などは大きく異なる。従って個々の代謝機能、心肺機能、運動機能などを評価し、個別化した食事指導や運動メニューを組むことが大切である。しかも楽しい運動療法メニューであることは必須である。

スポーツ医学の教育体制：スポーツドクターを目指す医学生や研修医は多い。これまでスポーツ医学の教育は各診療科で個別に行われてきた。しかし、スポーツ医学に関する総合的な知識を習得するためには、スポーツ医学会を中心とした教育システムを作っていく必要がある。またスポーツトレーナーの教育や制度についても未だ十分に確立されておらず、その整備も緊急課題である。

おわりに：COVID-19は未だに猛威をふるっている。このままでは、スポーツ医学の真価は発揮できない。早期に終息し、皆が安心してスポーツ活動に戻れる日が来ることを熱望する。



AIによる画像診断のための データクレンジングと特徴抽出

満倉 靖恵

Yasue Mitsukura

慶應義塾大学理工学部システムデザイン工学科 教授

はじめに

ここ数年、AIについてその有効性を検証できる場面が多く聞かれるようになった。しかしAIに関して言及すれば30年前、いやもっと前から現在の技術は存在している。ニューラルネットワークという概念の話にまで遡れば、1958年のパーセプトロン、いや、その前の形式ニューロンのことまで言及すべきであるが、複雑になるので興味ある方は是非遡っていただくと理解の助けになると考えている。話は現在盛んに研究が行われている、あたかも人間に取って代わるのではないかとまで言われているAIに戻るが、これらは決して30年前と大きく進化した訳ではない。大きく変わったのは処理をする能力のあるコンピュータの性能である。もっと言えば、GPUやGPGPUが使えるようになり、格段と処理性能が上がっている。こうなると、瞬時に学習できる画像枚数が同じ時間で数十倍から数百倍に、あるいはもっと可能となる。つまり、数十年前と圧倒的に学習できる画像の枚数が違うため、学習データに依存する画像診断などは圧倒的にその性能が上がっている。つまり、画像診断などには今の機械学習は最適であると考えられる。一方で、あたかも人間のような振る舞いをして、AIが診断をできるようになるか、ということそれは現段階では難しい。理由は、AIには臨機応変ができないことにある。人間は例えば毎日顔を合わせている人だとちょっとした顔色の違いや雰囲気の違いを読み取る能力があるが、AIにはまだそれができないのである。もちろん、その人を毎日学習させ、ちょっとした違いを検出できる仕組みを作ろうとすれば話は別である。AIが人間のように振る舞い、心のこもった対応ができる日はまだまだ先、いや来ないかもしれないと考えている。

そんな中、我々はAIが一番活躍できる画像解析・画像診断・画像中の人の追跡など、画像を用いた研究において最も重要であるデータクレンジングと画像中の特徴抽出に力を入れ、実測に必要なでないデータの自動除去と重要なランドマークである特徴抽出を如何に高速に精度良く（賢く）行うべきか、検討してきた。これらの中で、本稿では、心臓カテーテル検査における左心室造影で得

られたX線画像を処理対象とし、AIを用いて左心室の壁運動異常を検出するシステムを紹介する。

前処理

壁運動異常を検出するためには、心筋の運動量を定量的に求める必要がある。そのための前処理として、心筋の収縮・拡張運動時に軸となる部分、すなわち左心室の中心軸を定義する。さらにその中心軸を利用して、左心室の輪郭線上に接点と呼ぶ複数の特徴点を決定する。中心軸と各接点間の移動距離を心筋の運動量とし、左心室の最大拡張期から最小収縮期にかけて、この運動量の流れ（動軌跡）を追うことで壁運動異常を検出する。

まず、正常な左心室、壁運動異常が心筋全体に及んでいる左心室に対して心筋の運動量を求め、その特徴について考察する。さらに、得られた特徴を教師データとし学習させることで、自動で正常・異常の認識実験を行なう。

本研究では、心臓カテーテル検査における左心室造影で得られたX線画像を用いている（図1）。

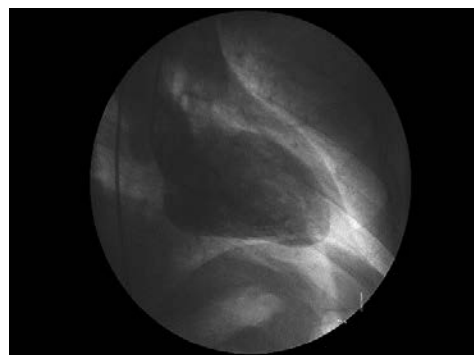


図1 心臓カテーテル検査で得られた左心室のX線画像

心臓カテーテル検査では、例えば血管の形状、走行状態、狭窄（血管内が狭くなっている状態）が生じている部分、またその有無、程度を検出することが可能である。狭心症、心筋梗塞が疑われる場合には、冠状動脈内に造影剤を注入し、狭窄が起こっている血管の位置、程度を検査する。

本研究では、左心室内に造影剤を投与し、左心機能を検査している時に撮影されたX線画像を用いている。

心筋運動量の特徴抽出

本章では、壁運動異常検出の前処理として心筋運動量を決定する。心筋運動量を定量的に得るため、左心室の中心軸、接点を定義し、これらの特徴を利用して心筋運動量を算出する。左心室の最大拡張期から最小収縮期まで、1症例につき連続する計12枚のX線画像に対して心筋運動量を求め、我々はこの推移を追うことで正常例と壁運動異常例の特徴を抽出する。

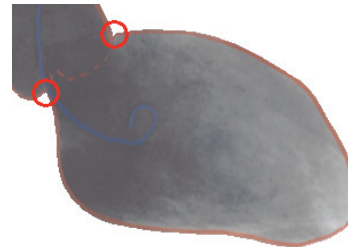
左心室の中心軸、接点

心筋は正常であった場合、上下左右均等な収縮率を維持しながら活発に活動する。言い換えると、均等な収縮運動を行っていない、または収縮運動量が極端に少ない心筋は異常であるといえる。この特性を利用して壁運動異常検出を行なう。そのための前処理として、心筋の収縮・拡張運動時に軸となる部分、すなわち左心室の中心軸を自動検出し、さらに心筋運動量を求めるため、中心軸を利用して左心室の輪郭線上に接点と呼ぶ複数の特徴点を決定する。今回壁運動異常を自動検出するにあたり、上記を特徴点として定めたが、この特徴量こそが重要であり、特徴量の決め方によってその精度を左右することになる。画像の場合、エッジと呼ばれる部分を検出したいのであれば、DICOM画像からグレースケールの画像に変換し、その値を周波数に変換することで高周波部分を取ればエッジを検出できる。対照的に、大まかな外観を捕らえたい場合などは低周波に注目する。さらには腫瘍部分などを検出するにあたっては、濃度差を周波数に変換し、学習させる方法など様々な特徴量の設定方法が存

在する。これらの最適な設定方法などについては紙面の都合上割愛するが、この設定によって精度は大きく左右される。本稿では、最も単純である“時系列の運動”を12枚の静止画の同じ点を追うことで捉える方法を採用した。

以下、左心室の中心軸、接点決定の具体的な手順について説明する。

Step1



血管部分と心筋部分の境界である分断点を2点決定する

Step2



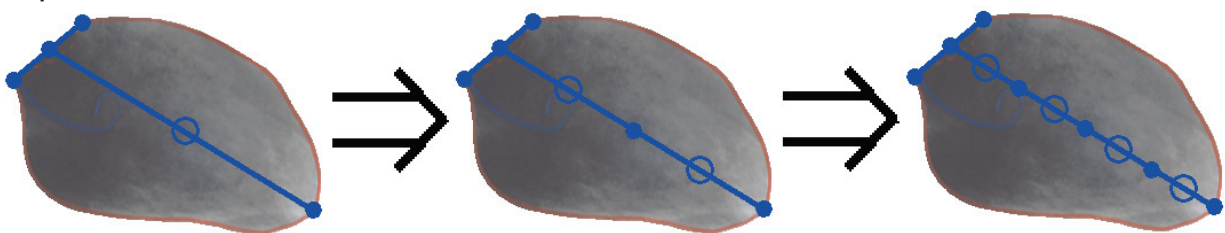
血管部分を切り取り、分断点同士の中点を中心軸の開始点とする

Step3



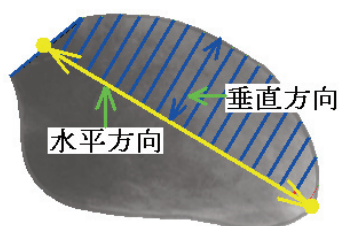
左心室の輪郭線上において、中点から最も離れている座標を中心軸の終了点とする。開始点と終了点を結び、中心軸を定義する

Step4



中心軸の開始点、終了点間に対して中点を取り、中点1とする。次に開始点と中点1間において中点2、中点1と終了点間において中点3を取り、それぞれの区間ごとに中点を決定し中心軸を均等に分割していく

Step5



この中心軸と接点を用いて心筋の運動量を定義する。

Step4において決定した分割点から中心軸に対して垂線を引く。その垂線と左心室輪郭との交点を接点とする

本研究では、左心室の最大拡張期から最小収縮期にかけて、連続する計12枚のX線画像を使用する。それぞれの画像に対して上記の要領で中心軸、接点を求め、中心軸と各接点間の移動距離を心筋運動量と定義する。その後、それぞれ中心軸より上部と下部に分割し心筋運動量を求める。接点数16個の場合における結果を図2に示す。

各図2において曲線1は最大拡張期時を、曲線12は最小収縮期時の左心室を表している。なお、今回は全体的に心筋運動が滞っているとされる壁運動異常例を使用した。左心室が正常であった場合、心筋の収縮運動は活発であり、また各接点が均等に運動していることが分かる。しかし、壁運動異常例では心筋活動が弱まっており十分な収縮運動がなされておらず、心臓に負担がかかっていることが明らかである。

求めた心筋運動量を利用して、左心室の正常例と壁運動異常例を識別するために、教師データとしてAIに学習させる。

教師データは、図2で得られた心筋運動量の推移を利用する。中心軸と各接点間の移動距離を心筋運動量と定義しているが、入力には最大拡張期の最大心筋運動量、すなわち中心軸と接点距離の最大長を用いて、各心筋運動量を割った値を使用している。この処理を加えることで、左心室の大きさ等の個人差にも不変な心筋運動量を得ることができる。

接点数16個の場合と、32個の場合の2種類のデータをすることで、分割数の違いによる識別率の違いも出すことができる。本稿で用いた左心室輪郭点、左心室領域のみの抽出、ならびに関連する上記処理全て自動で行う。

テスト症例17(各症例12枚)のうち誤認識が2枚あった。誤認識結果画像を図3に示す。図3-1では下部、図3-2では上部を壁運動異常と判別した。

壁運動異常7例(それぞれ12枚)、正常7例(それぞれ12枚)に対して上記2例のみを誤認識していた。

むすび

本研究では、盛に用いられているAIについて画像研究におけるAIの有効性について言及したのち、実際にAIを用いて画像から自動的に心臓の壁運動異常を検出するアルゴリズムの紹介を行った。先にも述べた通り、AIに学習させるための特徴量抽出とデータクレンジングは重要であり、得たい対象をしっかりと捉えるための特徴を学習させることが認識率を向上させる事に直結している。同じような群で同じような特徴を学習させる事に意味はない。

本稿では自動診断システム開発の一環として、左心室の壁運動異常検出システムの構築を行った。前処理として心筋運動量を定量的に得るため、左心室の中心軸、接点という特徴量を定義し、その特性について述べた。さらにその特徴量の有効性を検証するため、機械学習を利用した認識実験を行なった。データ群に対して少ない学習量で汎化性を最大限に保つ特徴量選択については、まだまだ探っていくべき点が多くあると考えている。さらには、人間にあってAIに無い“臨機応変診断”について、現在これを取り入れた学習方法を検討している。



満倉 靖恵
Yasue Mitsukura

Profile

略歴

慶應義塾大学理工学部システムデザイン工学科 教授・博士(工学)博士(医学)
(電通サイエンスジャム取締役最高技術責任者 兼任)

徳島大博士後期短縮修了、東大医学研究科を経て1999年徳島大学助手、2002年岡山大学専任講師、2005年東京農工大学准教授、2011年慶應義塾大学理工学部システムデザイン工学科准教授、2018年より教授。

生体信号処理、画像解析、画像理解、特徴抽出、脳波解析、心拍による睡眠解析などをキーワードに、社会に役立つ画期的なシステムの開発に取り組んでいる。

専門領域

生体信号処理、睡眠、脳波解析、画像意味解析、信号処理・脳科学、感性科学、AI、感性によるIoTなど

所属学会

IEEE、電気学会、計測自動制御学会、信号処理学会、日本精神医学会、日本高次脳機能障害学会、日本耳鼻科学会、日本呼吸器学会、情報処理学会、精密工学会、映像メディア学会、空気調和衛生工学会、日本建築学会、日本サービス学会、日本生理学会 など。

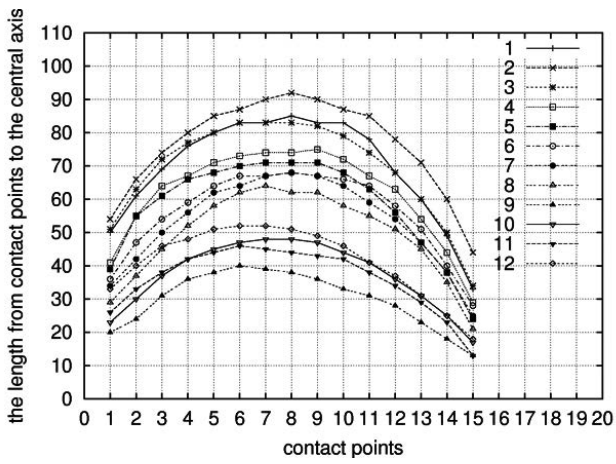


図 2-1 心筋の運動量 (正常例の上部)

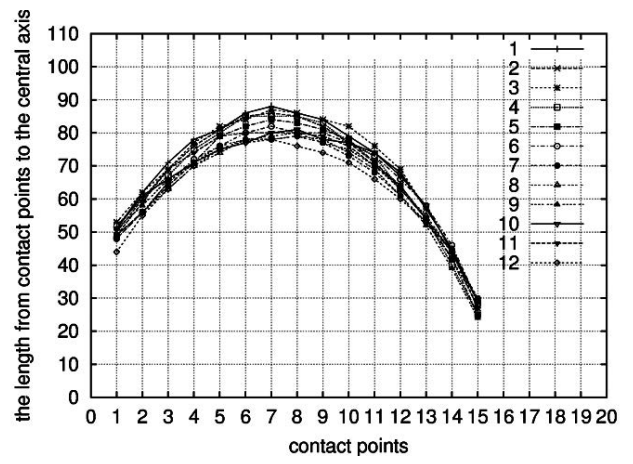


図 2-3 心筋の運動量 (壁運動異常例の上部)

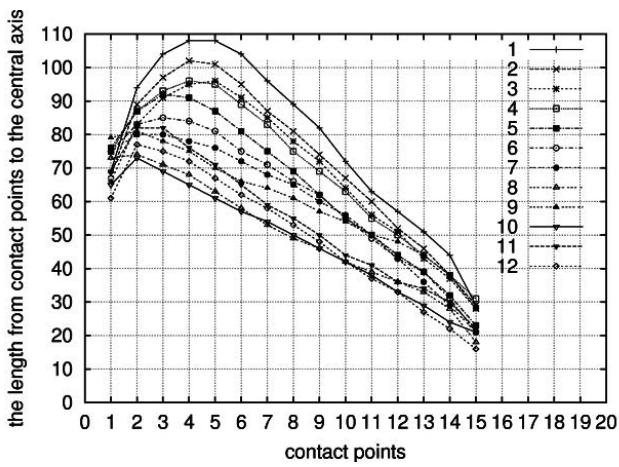


図 2-2 心筋の運動量 (正常例の下部)

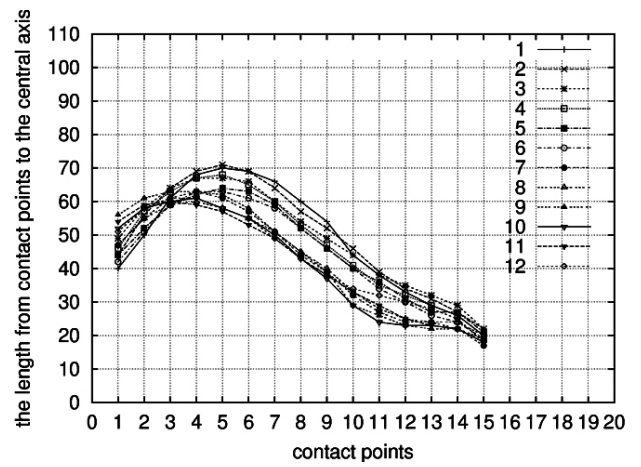


図 2-4 心筋の運動量 (壁運動異常例の下部)

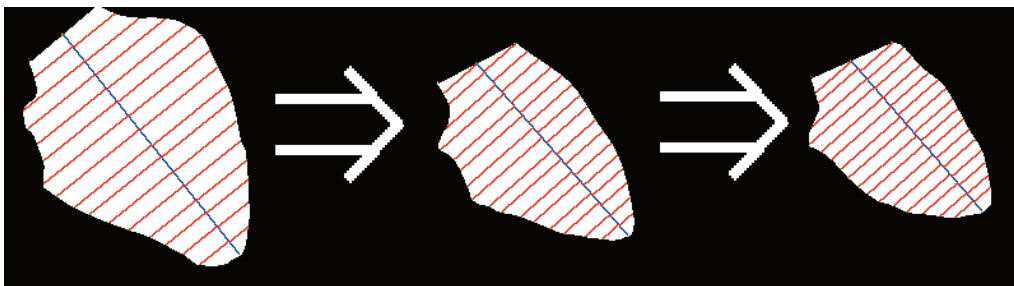


図 3-1 認識を誤った結果画像 (下部は正常であるが壁運動異常と判定してしまった例)

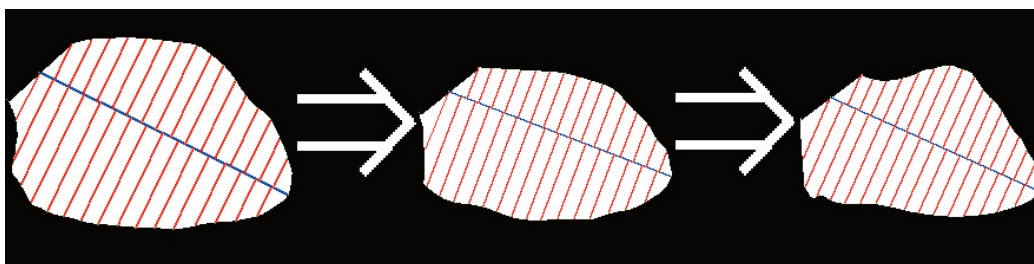


図 3-2 認識を誤った結果画像 (上部は成城であるが壁運動異常と判定してしまった例)



ありふれた糖尿病にどのように対処する？ ～糖尿病治療のめざすこと～

河盛 隆造

Ryuzo Kawamori

順天堂大学 名誉教授

順天堂大学大学院医学研究科・文部科学省事業・スポーツロジセンター センター長

生活習慣病の0次予防とは、発症のリスクを減らす生活習慣を継続することであり、1次予防は生活習慣病を診断されるや否や、直ちに「発症前の状況に戻す」ことをめざすべき、と捉えています。

これを実現するために、「科学的根拠に基づいた正しい情報を解かりやすく、国民全てに伝え、誰もが自信を持って、きちんとした食事を楽しみ、生活の中で身体活動量をより増やしてもらおう」べきだ、と思います。

私どもは毎日 300g-800g ものブドウ糖を全身が活用して生活しているのです。そのブドウ糖が臓器で的確に利用されないため、血液中にだぶついている状況を“血糖値が高い”と捉えているのです。糖尿病の治療のめざすことは、脳、肝、筋などに十分量のブドウ糖を利用させ、これら臓器の機能を維持することなのです。

順天堂大学大学院医学研究科・文部科学省事業・スポーツロジセンターからは、健診で異常が指摘されていない非肥満中年男性（J Clin Endocrinol Metab 2016;101:3676.）や20歳台痩せ型女性（J Endoc Soc 2018;2:279.）が、①過度の糖質制限をして、無意識のうちに脂肪摂取に偏り、脂肪肝、脂肪筋となって食後高血糖すら呈していること、②身体活動不足ならびに糖質摂取不足により、筋量、筋力低下、筋・タンパク分解亢進などによるサルコペニア誘発、といった異常が高頻度に発症していることを示してきました。

食後血糖応答を改善する食事のあり方、糖尿病治療薬の効果を高める食事内容の検討などを、より科学的に推進し、国民全てに啓蒙していこうではありませんか。

はじめに一「糖尿病」を正しく理解してもらおう

産業医から勧告され、いやいや受診した32歳男性、「今年の採血結果がおかしいのですよ。昨年の75Kgから糖質制限食にして2Kg減量できたのですよ。ところがHbA1cが6.2%から6.8%に増えているなんて。」
小生「でも肝臓の脂肪蓄積を反映するAST、ALTは共に20.23から45.58に増えていますね。」
男性「糖質制限で痩せたのに何故ですか？」
小生「脳や筋肉など全身組織はブドウ糖をエネルギー源として活動しているのです。その量、あなたなら1日500g以上にもなりません。そのせめて60%は炭水化物から補充しなければなりません。糖質を制限すると、ついつい脂肪を多く摂

取せざるをえなくなりますし、筋は自らの大切なタンパクを分解し、ブドウ糖を作らざるをえないので、筋量も筋力も落ちてきます。そうなっていませんか。」
男性「そういえば唐揚げやカツが無性に欲しくて沢山食べていましたし、疲れ易く、歩くのもおっくうになってきました。」
小生「そのような間違った食事や生活習慣が肝に脂肪を溜めたのです。膵臓から分泌されて全身細胞でのブドウ糖利用に必須のホルモン、インスリンの働きが脂肪肝や脂肪筋肉では低下し、ブドウ糖が血管内にだぶついているから血糖値がいつも高いのです。脳をはじめ全身臓器ではエネルギー源のブドウ糖が足りない状況が続いていることを表しているのです。この状況を放置しないで、すぐに“糖尿病でなかった、完全に正常であった状況に戻りましょう”。これからは、ぜひ美食家になってください。糖尿病の方にとって、食べてはいけないものは何もありません。3回の食事では、何もかもバランスよく、適量を美味しく味わって食べ、間食を控えてください。パンなら1枚、お米はお茶碗に1杯、うどんやそばなら1人前を必ず3度摂ってください。そしてなにより脂肪を減らしましょう。脂まみれのラーメンは止めましょう。今の日本人は無意識のうちに脂を摂り過ぎています。さらに食事の最初には野菜サラダなどを多く摂り、よく噛んでゆっくり食事を楽しみましょう。赤身の肉、新鮮なさしみ、寿司などお勧めします。果物は果汁を避け、果肉の多いものをデザートとして摂るだけにしてください。運動は多忙な中、無理してジムに通ったりすることはありません。通勤時間を活用し、速足で歩きましょう。昼休みは毎日10-15分歩いて食事をしに行ったらいかがですか。日常生活でまめに体を動かすことです。食事・運動の効果は速やかに確実に表れます。1カ月後に採血して評価しましょうね」。

この患者は、その後、HbA1cが6.0%未満を維持してくれている。

1. 2021年はインスリン発見100周年

2021年、インスリン発見の地、トロント大学は「インスリン発見100周年シンポジウム」を盛大に祝うべく、既に2015年から準備を開始し、「2021年には糖尿病はどうなっているか？」討論した。筆者は、「1型

糖尿病は再生医療の進歩で、治癒する病気になっているべきだ」と述べた。iPS細胞、ES細胞の活用、さらには膵外分泌組織からの内分泌細胞への分化促進技術などの活用により、患者の膵β細胞を再構築することができよう。移植後の自己免疫の問題も、bio-membraneなどの進展とその応用により克服できるであろう。企画委員会の他のメンバーも、promising, We have to do so! と同意してくれた。それまでの間、1型糖尿病患者の血糖コントロールをより良好に保ち、決して血管障害を発症させないことが明確な治療目標になろう。

一方、世界で激増し続ける2型糖尿病はどうなっているであろうか。筆者は「2型糖尿病と診断されるとすぐに治療してあげて、“もとの糖尿病でなかった状況に戻る”のが当たり前、という時代になっている」と強調したが、他の委員全員から、“You are too optimistic!”といわれた。そこで、筆者は“Why you are so pessimistic!”と言い返し、「日本ではカナダや米国と異なり、全ての人々が定期健診を受け、糖尿病が早期に診断されている。一年前には正常だったのに、この1年生活にどのような変化があって糖尿病が発症したのか、詳しく聴取し、その原因を除去するように指導することにより、正常血糖応答に復している例が絶えず見られる。今から6年もあれば、これが世界中で一般的になっているべきだ。」と言った。皆からは“Good luck!”と冷たくいわれた。少なくとも日本ではそうなっているように、産業医、保健所の医師や最前線の医師と一緒に今こそ全力を尽くしていきたい。現実には、2型糖尿病の治療に長い間専念している患者さんの現状を理解すれば、そのことの重要性が理解できるはずである。さらに大切なことは、全国民に糖尿病に関して正しい認識を有してもらえるように、広報すべきであろう。巷には「これさえ食べなければ糖尿病は治る」「これを食べたら糖尿病が良くなる」といった類いの、正しくない情報が満ち溢れている。加えて“糖尿病になると美味しいものは食べられない、疲れ切った体でジョギングしなければならない”といった間違っただけの認識が行きわたっているからであろうか、治療を受けようとしていない人、すなわち“糖尿病放置病に罹っている”人が多い。診断した健診の医師が、必ず疾病に関して正しい教育を施し、その治療効果を見極めるべく定期的に受診するように説得することが今、最も望まれているのではなかろうか。

2. 2型糖尿病治療の目的は？

～内因性インスリン分泌を保持し続けること！

症状の全くない2型糖尿病患者をなぜ、早期から、厳格に治療しなければならないのだろうか？ 例えば、2型糖尿病のインスリン療法の現状を考えてみよう。2型糖尿病に対してインスリン療法を施す目的は、「HbA1cを7%内外にもってくる」ことではないはずだ。インスリン療法を開始する例の大半は、2型糖尿病

として、長年治療を受けていたが、徐々に経口糖尿病薬の量も種類も増え続けたにもかかわらず、血糖コントロール状況が悪化し、「もうインスリンしか方法はありません。専門医をご紹介しましょう」として来院したケースであろう。インスリン療法導入の究極の目標は、「食後などの高血糖を取り除いて、再び内因性インスリン分泌を回復させ、さらに肝や筋でのインスリンの働きを高め、インスリン注射を中止しても、自らの内因性インスリン分泌により良好な血糖コントロール状況を維持できるようにすること」であろう。インスリンを用いていながら良好な血糖状況に達しないでいると、患者は「2型糖尿病ですから、飲み薬で十分ですよ、と長年言われてきたのに私はもう1型糖尿病と同じ状況になってしまったのですか」と失望して聞いてくることが多い。この質問に、どのように答えると患者は納得してくれるであろうか。実は本邦において、インスリンを用いている2型糖尿病患者数は激増し、優に130万人にも達しているという。さらにその中で、HbA1cが7%未満になっている例は、高々15%にすぎないと報告されている。そのような例に対して「良くしようとインスリン投与量を増やすと、容易く低血糖が起こる」、との医師サイドの嘆きも聞こえる。

インスリン補充は血糖応答を確実に改善するが、皮下に投与したインスリンは、肝に働く健常人のインスリン分泌動態とは異なり、筋でのブドウ糖取り込み率を直ちに高め、血糖値を下げる方向に働くことになるからである。なぜ、2型糖尿病患者がこのような状況になってしまったのか？ 患者が早期に治療を受けにこなかったためであろうか？ あるいは長年にわたり治療を施していた主治医もが、“糖尿病放置病”に罹っているのかもしれない。

軽度であれ高血糖状況を放置していると、インスリン分泌の低下が顕著となり、取り返しのつかない状況に陥ってしまうことの機序の細胞・分子レベルでの証明が、私どもの研究室からなど、次々となされている¹⁾。

この現状を打破するには、診断直後より正常に近い血糖応答を維持し、インスリン分泌の低下を防止し続けることが望まれる。

3. “糖のながれ”の制御因子は？

ブドウ糖の利用率は？インスリン分泌動態は？

“血糖値が高い”のは、全身細胞でブドウ糖が有効利用されないため、血管内にブドウ糖がだぶついていることを示す。全身細胞内でエネルギー源であるブドウ糖が欠乏した状況が続くことが、糖尿病を放置すべきではない根拠の一つと考えている。

刻々と変動する血糖値は“糖のながれ”の結果にすぎない、と捉えてきた。健常人の“糖のながれ”を考えてみよう(図1, 2)。この成績は、筆者がイヌでradio-isotope tracer-dilution法で定量し^{3, 4)}、さらに順天堂大学大学院医学研究科・文部科学省事業・スポ

ートロジーセンターで、ヒトで stable-isotope を用いた clamp 法で定量化し、確かめたものである。

夜間絶食時、肝・ブドウ糖放出率（約2-3 mg/Kg体重/Min）と全身細胞・ブドウ糖取り込み率（約2-3 mg/Kg/Min）が一致して血糖値は上りも下がりもしないで正常域に保持されている。これは基礎インスリン分泌により制御されており、その分泌率は体重60Kgの健常人では1時間当たり1単位になる。一方、食事摂取時はどうであろうか。食事を見るだけで、五感、さらにそれらを総合的に“思いをいたすこと、意”を加えた「六根」が視床下部に情報を伝え、血糖値が変化していないのにインスリンの分泌を速やかに刺激することをfunctional MRIを活用して証明した²⁾。さらに食物摂取という物理的的刺激が腸のインクレチン分泌を介してインスリン、グルカゴンの分泌に好影響を与える。炭水化物は他の食事内容物と混ざり合って緩やかにブドウ糖に分解され、肝に流入する。タンパクから分解・生成されたアミノ酸はインスリンのみならずグルカゴン分泌をも高める。食事摂取時、血糖値の上昇などで、インスリンは瞬時に、最初の10分に約4単位が、さらにその後20分に4単位、その後5-10単位が速やかに分泌され、肝に流入する。インスリンはグルカゴンの分泌を抑制する。その結果、インスリン・グルカゴン・ブドウ糖のカクテルが肝・ブドウ糖放出率を約1 mg/Kg/Minにまで抑制し、同時に肝・ブドウ糖取り込み率を一気に顕著に高める（約10-15mg/Kg/Min）。だから暴飲暴食にもかかわらず、食後血糖値は僅かしか上昇しない。肝を通り抜けたブドウ糖により末梢血のブドウ糖レベルは上昇するが、インスリンの作用により脳、筋など全身細胞でブドウ糖が利用さ

れ、速やかに血糖値は食前値に復する。さらに、副腎、腎も“糖のながれ”のplayersに加わってきた。（図1, 2）。

このように、食事・運動といった種々の外乱に対しても血糖応答が常に正常域に保たれるのは、主にインスリンとグルカゴンが巧みに連携し作用し合う結果である。しかし、この両者の関係、さらにはこれらが作用する肝や筋のブドウ糖処理能が乱れることにより、食後血糖値や絶食時血糖値が異常高値を呈することになる。となると糖尿病の治療方針は、ブドウ糖を体内で有効利用できるようなインスリン分泌を高め、それを介して膵β細胞グルカゴン分泌を制御する、さらに全身細胞でのインスリンの働きを良くすることに尽きるのではなからうか。そのために発症直後より、食事・運動習慣の是正が必須となり、薬物療法が必要になった際には、どのような薬剤を選択すべきか、慎重に考察し実践することが求められる。



図1 “糖のながれ”の制御因子は？

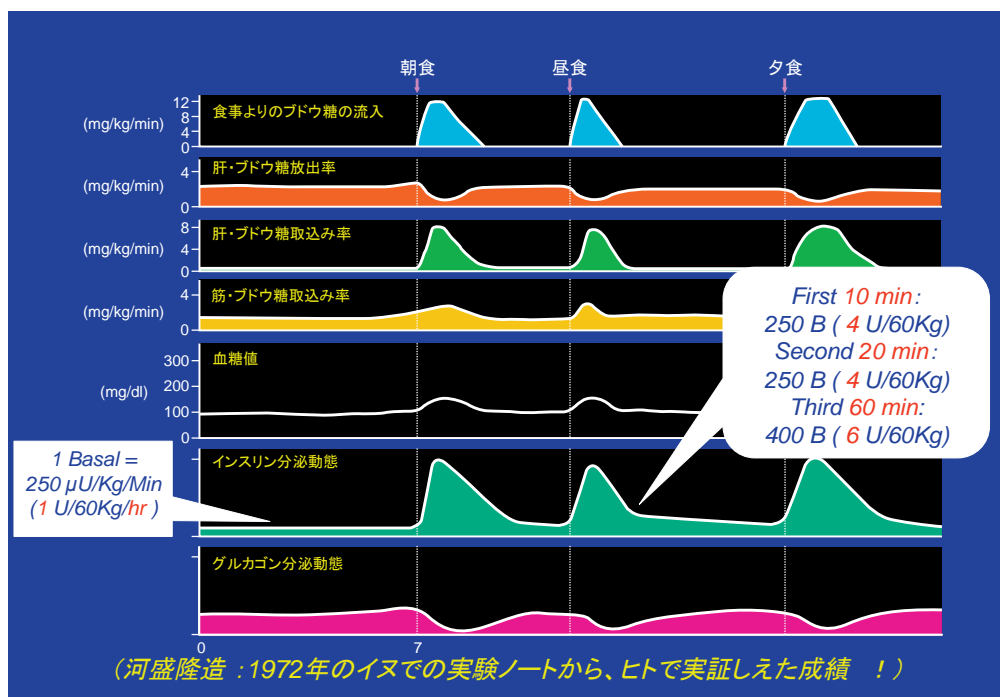


図2 “糖のながれ”を正常に維持する、インスリン・グルカゴン分泌動態は？

4. 食後高血糖制御方法は

最初に把握できる異常は食後高血糖である。それを解消する手段を講じるには、食後高血糖の病態生理を十分把握することが必須である。筆者は、食後に門脈から流入したブドウ糖を肝が十分に取り込めないことが食後高血糖として表現されている、と捉え、肝・ブドウ糖取り込み率を制御する因子の解析を行ってきた(図3)^{5,6)}。その結果、①食事摂取後、肝へのブドウ糖の流入を緩やかにする：具体的には、食物繊維の多いものから摂取し、ゆっくり食事を摂る、果汁などの単純糖質を抑える、αグルコシダーゼ阻害薬を食直前に服用し、炭水化物の消化・吸収を遅延させ、遅れて分泌されてくるインスリンとマッチさせる、など、②肝でのインスリンの働きを高める：脂肪肝を改善すべく脂肪摂取を抑える、③肝へのインスリンの流入を瞬時に高める：内因性インスリン分泌を保持し、大切にす、必要であればグリニド、SU薬によりインスリン分泌を高める、④肝へのブドウ糖流入時に、門脈-肝静脈のブドウ糖濃度勾配を大とする：昼食、夕食前の血糖値を十分低下させておくために間食を禁止する、ことなどを、イヌヤヒトで解明し、日常診療に、患者への説明に活用してきた。さらに自ら開発した人工膵臓システムを活用し、stable isotope を用いて、経口ブドウ糖負荷時の肝・ブドウ糖取り込み率を定量化する clamp 法を開発し、臨床研究に駆使してきた。⁶⁾近年、今までの4因子に、⑤グルカゴン分泌を抑制すること、⑥流入したグルカゴンの肝での作用をブロックすること、が制御因子に加わってきた。

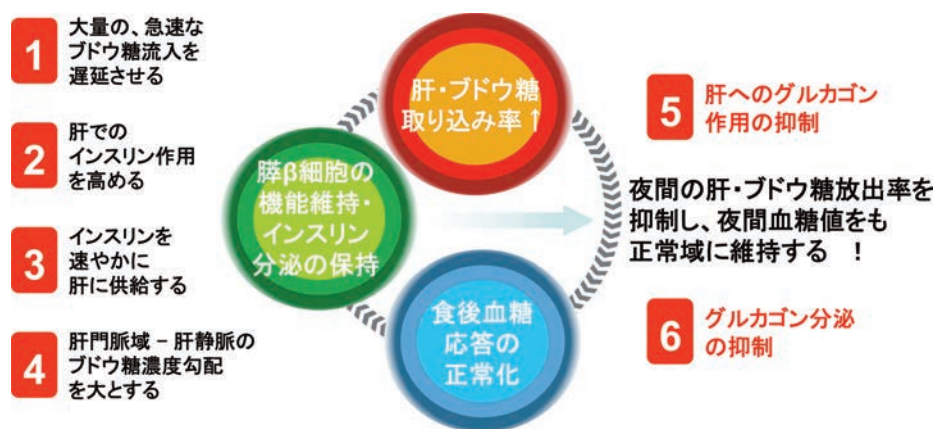
これら手段を活用し、食後血糖応答を良好に維持していると、膵β細胞からのインスリン分泌が僅かであれ回復する。その分泌インスリンが夜間の肝・ブドウ糖放出率を抑制し、朝食前血糖値の降下をもたらし、さらなる好循環が期待できる(図3)。

このように、臨床の場での新たな発見や疑問を解決すべく、基礎医学研究が開始され、“秘められた体内の仕組み”が解明され、それが直ちに臨床の場で積極的に活用される、というサイクルが驚くほど早くなっていることを実感する。

まとめにかえて

2型糖尿病治療の目的は単にHbA1cを7%に維持するといったものではなかろう。速やかに「2型糖尿病発症前に戻すこと」ではなかろうか。そのためには確実に正常血糖応答を維持することが求められよう。2型糖尿病の発症機序は一例一例で異なり、かつ各時点で病態は刻々と変動することから、病態生理を正しく読み取り、是正する最適な手段を駆使すべきであり、かつ相乗効果が認められるような併用療法を考え、実践すべきであろう。しかし、このような治療が奏功するのは、たとえ少なめであれ膵からのインスリン分泌が保持されていることが必須である。すなわち、内因性インスリン分泌を保持することこそが、安定した血糖応答を維持し、血管障害を進展させないために求められることであろう。

2型糖尿病治療の目標は、血管障害発症防止であり、それは多彩な薬物療法の進展により可能となっている。一方、罹病期間が長くなるにつれて、発症のリスクが上昇するが、早期発見、治療により克服できつつある。しかし、2型糖尿病患者が高齢になるにつれて、さらに罹病期間が長くなるにつれて、認知障害の発症・進展のリスクが高まっている。本邦の臨床現場で実感されているように、高齢化した2型糖尿病患者では、進行し続ける合併症、認知障害により治療に難渋すること、が問題になってきた。それらの問題を解決するためには、2型糖尿病治療においては、内因性インスリン分泌を高め、決して十分ではないインスリンの働きを全



(河盛隆造:2006年日本糖尿病学会ハーゲドーン賞受賞講演
「糖のながれ」における肝・糖取り込み率規定因子の解明」
糖尿病 2006;49:771 より一部改訂)

図3 食後、肝・ブドウ糖取り込み率を高め、食後血糖応答を正常化するための手段は？

身細胞で高め、正常血糖応答を維持することを発症直後よりめざすべきであろう。長い予後を考えれば、その治療方針が必須であることが納得できよう。

文献

- 1) 河盛隆造 2型糖尿病治療法概論 日本臨牀 74 : 318-328. 2016
- 2) Osada T, et al. Functional subdivisions of the hypothalamus using areal parcellation and their signal changes related to glucose metabolism. *NeuroImage* 2017;162:1-12.
- 3) Cherrington AD, Kawamori R, et al. Arginine infusion in dogs. Model for the roles of insulin and glucagon in regulating glucose turnover and free fatty acid levels. *Diabetes* 1974;23:805-815.
- 4) Kawamori R, Vranic M. Mechanism of exercise-induced hypoglycemia in depancreatized dogs maintained on long-acting insulin. *J Clin Invest* 1977;59:331-337.
- 5) 河盛隆造：2006年日本糖尿病学会ハーゲドーン賞受賞講演「“糖のながれ”における肝・糖取り込み率規定因子の解明」 *糖尿病* 2006 ; 49 : 771
- 6) Kawamori R, Morishima T, et al. Effect of strict metabolic control on glucose handling by the liver and peripheral tissues in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;23:155-161.



河盛 隆造
Ryuzo Kawamori

Profile

順天堂大学名誉教授

順天堂大学大学院医学研究科

文部科学省事業・スポーツロジックセンター センター長

Prof. Dept of Physiology & Medicine, School of Medicine, University of Toronto

略歴

1968年大阪大学医学部卒。トロント大学 Banting & Best 研究所、大阪大学第一内科、を経て、1994年より2008年、順天堂大学医学部教授・内科学・代謝内分泌学、1994年より現在までトロント大学医学部教授・生理学、2008年より現職。

主な受賞は、日本糖尿病学会賞（ハーゲドーン賞）（2006年）、日本糖尿病合併症学会賞（Distinguished Investigator Award）（2011年）、6th Mizuno Award for establishment of Sportology（2017年）などの学会賞や朝日学術賞、持田医学賞などを受賞。



PROMETHEEを用いた Multi-Criteria Decision Making

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
大船中央病院 消化器・IBDセンター 非常勤医師

PROMETHEE (Preference Ranking Organization METHod for Enrichment Evaluation) は Multi-Criteria Decision Analysis の一手法である。最初の報告は Brans JPらにより 1982 年に行われている^{1,2)}。広範な分野で利用されているが、医学の分野での利用はそれほど進んでいないようで、PubMed で prometheeを検索すると、2020 年 8 月末の時点で 107 件が引き出されるだけである。この手法について包括的な文献検索を行った結果について Behzandian Mらが 2010 年に報告しているが、この論文もPubMedには収載されていない³⁾。最近では COVID-19 (SARS-CoV-2) の診断法をPROMETHEEで比較し、PCR (polymerase chain reaction)などと比較しても胸部 CTが最善であることを示した論文が発表されている⁴⁾。

Brans JPらは発表後 PROMETHEE を発展させ、部分的な順位付け Rankingに対応する PROMETHEE I、完全な順位付けに対応する PROMETHEE II、間隔に基づく順位付けに対応する PROMETHEE III、連続的な値に対応する PROMETHEE IV、区分による制限に対応する PROMETHEE V、ヒトの脳を代替する PROMETHEE VI を発表している²⁾。

なお、Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA) 多基準決断分析という用語を用いる場合は、分析法が焦点になる場合、Multi-Criteria Decision Making (MCDM) 多基準決断という用語を用いる場合は、決断あるいは意思決定が焦点になる場合である。また、Multi-Criteria Decision Aidという用語が用いられる場合もある。デシジョンエイドという意思決定支援ツールの側面を強調した用語である。

MCDA の手法のひとつとして、本シリーズの第 49 回、第 50 回で Keeney-RaiffaのSwing-weighting を用いる MCDA について紹介した。PROMETHEEについては Resce G、Tasiou M、Vidoli Fらが開発した R のパッケージ PROMETHEE⁵⁾ が 2019 年 3 月に The Comprehensive R Archive Network (CRAN)⁶⁾ に収載されている。今回は、パッケージPROMETHEEを用いて実際に解析を行ってみようと思う。

手作業による PROMETHEE のステップ

まず、手作業で一般的な PROMETHEE の各ステップを実行してみることにする。何種類かのスマートフォンから自分の価値観に基づいて最善の機種を選択するという例である。

ステップ 1：選択肢 Alternative と基準項目 Criteria を決め Decision Matrix を作成する

表 1 に示すように 4 種類のスマートフォン、SP1 から SP4 について価格 Price (円)、メモリー容量 Storage (ギガバイト)、カメラピクセル数 Camera (メガバイト)、デザイン Design (最低から最高まで 5 段階:1~5) の 4 つの基準項目を設定した。これら基準項目の値を表 1 の様に設定した。デザインについては 5 段階で評価し、最高のデザインが 5、最悪のデザインが 1 とし、整数を設定した。さらに、それぞれの選択肢について、それぞれの基準項目の値を設定し、基準項目内の値の最大値と最小値を抽出する。

臨床決断の場合であれば、基準項目には益と害のアウトカムが設定され、値としてはそれぞれのアウトカムに対する絶対リスクや平均値が設定されることになる。

表 1 Decision Matrix

	Criteria			
Alternative	Price	Storage	Camera	Design
SP1	50000	32	12	5
SP2	40000	32	8	3
SP3	60000	64	16	4
SP4	55000	64	8	2
Min	40000	32	8	2
Max	60000	64	16	5

次に、これらの値を標準化する。ここでいう標準化とは最大値と最小値の間のどのあたりに位置するかを示す値に変換することである。

値が大きい方が望ましい場合は以下の式で計算する。行すなわち選択肢の番号を*i*で列すなわち基準項目の番号を*j*で表している。 x_{ij} は選択肢*i*の基準項目*j*の値であり、 R_{ij} はそれを標準化した値ということになる。*i*は1から選択肢の数までの整数、*j*は1から基準項目の数までの整数になる。

この例の場合、 x_{ij} と R_{ij} の間には直線関係が成立する。上の式の場合、 x_{ij} が大きくなるほど R_{ij} は直線的に大きくなり、下の式の場合、 x_{ij} が大きくなるほど R_{ij} は直線的に小さくなる。

$$R_{ij} = [x_{ij} - \min(x_{ij})] / [\max(x_{ij}) - \min(x_{ij})]$$

値が小さい方が望ましい場合は以下の式で計算する。

$$R_{ij} = [\min(x_{ij}) - x_{ij}] / [\max(x_{ij}) - \min(x_{ij})]$$

いずれも分母は最大値と最小値の差である。この例ではPriceは下の式で計算し、それ以外の基準項目は上の式で計算することになる。その結果を表2に示す。

表2 標準化した Decision Matrix

Alternative	Criteria			
	Price	Storage	Camera	Design
SP1	0.5	0	0.5	1
SP2	1	0	0	0.333333
SP3	0	1	1	0.666667
SP4	0.25	1	0	0

ステップ2：各選択肢 Alternative とそれ以外の選択肢の差を計算する

標準化した Decision Matrix の値から、それぞれの基準項目についてそれぞれの選択肢のペアで R_{ij} の差を計算する。結果を表3に示す。

表3 選択肢のペアの差

Difference	Criteria			
	Price	Storage	Camera	Design
D(SP1-SP2)	-0.5	0	0.5	0.666667
D(SP1-SP3)	0.5	-1	-0.5	0.333333
D(SP1-SP4)	0.25	-1	0.5	1
D(SP2-SP1)	0.5	0	-0.5	-0.666667
D(SP2-SP3)	1	-1	-1	-0.333333
D(SP2-SP4)	0.75	-1	0	0.333333
D(SP3-SP1)	-0.5	1	0.5	-0.333333
D(SP3-SP2)	-1	1	1	0.333333
D(SP3-SP4)	-0.25	0	1	0.666667
D(SP4-SP1)	-0.25	1	-0.5	-1
D(SP4-SP2)	-0.75	1	0	-0.333333
D(SP4-SP3)	0.25	0	-1	-0.666667

ステップ3：選好関数により選好スコアを計算する

表3の値に基づき、選好関数 Preference function の計算結果として選好スコアを計算する。選好関数 $P_j(a,b)$ は基準項目 *j* について選択肢 *a* と *b* の選好に基づく差を表す。この例では、それぞれのペアを比較した差が負

の値の場合は0にし、正の値の場合は、そのままの値を用いる。すなわち、 $R_{aj} < R_{bj}$ の場合 $P_j(a,b) = 0$; $R_{aj} > R_{bj}$ の場合 $P_j(a,b) = R_{aj} - R_{bj}$ とする。

表4 選好関数の計算結果である選好スコア

Difference	Criteria			
	Price	Storage	Camera	Design
D(SP1-SP2)	0	0	0.5	0.666667
D(SP1-SP3)	0.5	0	0	0.333333
D(SP1-SP4)	0.25	0	0.5	1
D(SP2-SP1)	0.5	0	0	0
D(SP2-SP3)	1	0	0	0
D(SP2-SP4)	0.75	0	0	0.333333
D(SP3-SP1)	0	1	0.5	0
D(SP3-SP2)	0	1	1	0.333333
D(SP3-SP4)	0	0	1	0.666667
D(SP4-SP1)	0	1	0	0
D(SP4-SP2)	0	1	0	0
D(SP4-SP3)	0.25	0	0	0

ステップ4：選好スコアの統合値を計算する

各選択肢について重みづけした統合値を各選択肢について計算する。重みとして用いる値はそれぞれ評価者の価値観によって決める。今回は、表5に示すように Price を一番重要視し 0.35、以下 Storage 0.25、Camera 0.25、Design 0.15 とした。これらの値はすでに標準化した値なので、合計は1となる。

基準項目 *j* の重みを w_j とし、例えば最大値を100、最小値を0とした場合は以下の式で重みづけした値 $n(a,b)$ を表4の各セルの値について計算する。

$$n(a,b) = \sum w_j P_j(a,b) / \sum w_j$$

もしすでに標準化した重みの値 w_j を用いる場合は、以下の式で計算される。

$$n(a,b) = \sum w_j P_j(a,b)$$

実際に計算した結果を表5に示す。重みづけした統合値 $n(a,b)$ は一番右のカラムに表示している。

表5 各ペアの差の重みづけした統合値の計算

Difference	Criteria				n(a,b)
	Price	Storage	Camera	Design	
Weight	0.35	0.25	0.25	0.15	
D(SP1-SP2)	0	0	0.125	0.1	0.225
D(SP1-SP3)	0.175	0	0	0.05	0.225
D(SP1-SP4)	0.0875	0	0.125	0.15	0.3625
D(SP2-SP1)	0.175	0	0	0	0.175
D(SP2-SP3)	0.35	0	0	0	0.35
D(SP2-SP4)	0.2625	0	0	0.05	0.3125
D(SP3-SP1)	0	0.25	0.125	0	0.375
D(SP3-SP2)	0	0.25	0.25	0.05	0.55
D(SP3-SP4)	0	0	0.25	0.1	0.35
D(SP4-SP1)	0	0.25	0	0	0.25
D(SP4-SP2)	0	0.25	0	0	0.25
D(SP4-SP3)	0.0875	0	0	0	0.0875

ステップ5：選考スコアの統合値を行列に配置する

次に、表5のn(a,b)の値を行列の形に書き換える。その結果を表6に示す。各ペアの基準項目の重要性=価値で重みづけした合計値の差を行列で表したものに相当する。対角セルは空欄となる。

表6 各選択肢間の比較

	SP1	SP2	SP3	SP4
SP1		0.225	0.225	0.3625
SP2	0.175		0.35	0.3125
SP3	0.375	0.55		0.35
SP4	0.25	0.25	0.0875	

さらに、表6の行ごとの合計値を選択肢の数S - 1で割り算した値をLeaving flow f^+ として、列ごとの合計値を同様に割り算した値をEntering flow f^- として計算する。 f^+ は値が大きいほど価値が高いことを意味する。表7にその結果を示す。Leaving flow、Entering flowはPROMETHEEで用いられる用語である。Leaving flow f^+ の値が大きいほど、Entering flow f^- が大きいほど（マイナスで0に近い値程）望ましい選択肢になるはずである。 f^+ はPositive outranking flow、 f^- はNegative outranking flowとも呼ばれる。

式で表すと以下ようになる。

$$\varphi^+ = \frac{\sum_{b=1}^S n(a,b)}{S-1} : a \neq b$$

$$\varphi^- = \frac{\sum_{b=1}^S n(b,a)}{S-1} : a \neq b$$

表7 Leaving flow f^+ とEntering flow f^- の計算結果

	SP1	SP2	SP3	SP4	f^+
SP1		0.225	0.225	0.3625	0.270833
SP2	0.175		0.35	0.3125	0.279167
SP3	0.375	0.55		0.35	0.425
SP4	0.25	0.25	0.0875		0.195833
f^-	0.266667	0.341667	0.220833	0.341667	

ステップ6：Outranking flowを計算し順位付ける

次に、Leaving flow f^+ とEntering flow f^- の差 $f(a)$ を計算し、大きい順に各選択肢に順位をつける。その結果を表8に示す。

表8

	f^+	f^-	$f(a)$	Rank
SP1	0.270833	0.266667	0.004167	2
SP2	0.279167	0.341667	-0.0625	3
SP3	0.425	0.220833	0.204167	1
SP4	0.195833	0.341667	-0.14583	4

このステップの結果から、どの選択肢が望ましいかについて順位が明らかになった。以上の $f(a)$ を求めるプロセスあるいは結果の $f(a)$ はPROMETHEE IIと呼ば

れている。また、 f^+ と f^- までのプロセスあるいはそれらの結果はPROMETHEE Iと呼ばれている。

ステップ6で順位付けは終了であり、多くの場合、ここまでの解析で十分であろう。以下のステップでは選択肢ペア間の比較の妥当性についてさらに検討する。

ステップ7. Leaving flow f^+ と Entering flow f^- を計算する

表6の各行の合計と各列の合計を計算する。以下の式で表すことができる。

$$\varphi^+ = \frac{\sum_{b=1}^S n(a,b)}{S-1} : a \neq b$$

$$\varphi^- = \frac{\sum_{b=1}^S n(b,a)}{S-1} : a \neq b$$

表7の計算と異なり、選択肢の数S-1で割り算を行う前の値となる。その結果を表9に示す。

表9

	SP1	SP2	SP3	SP4	f^+
SP1		0.225	0.225	0.3625	0.8125
SP2	0.175		0.35	0.3125	0.8375
SP3	0.375	0.55		0.35	1.275
SP4	0.25	0.25	0.0875		0.5875
f^-	0.8	1.025	0.6625	1.025	

ステップ8. 選択肢の間の関係が望ましい・同じ・比較不能のいずれかを明らかにする

表9から、各選択肢の $f^+(a)$ と $f^-(a)$ の値を表10の様にまとめる。aは選択肢の番号を表し、1から4までの整数である。

表10

	$f^+(a)$	$f^-(a)$
SP1	0.8125	0.8
SP2	0.8375	1.025
SP3	1.275	0.6625
SP4	0.5875	1.025

表10の値に基づき各選択肢のペアの比較を行い、いずれかが望ましい場合、同じと言える場合、比較不能の場合の3種類に分類する。

aがbより望ましい aPb (a is preferred to b)の条件：次の3つの条件の内のいずれかに合致する場合：

- $f^+(a) > f^+(b)$ AND $f^-(a) < f^-(b)$ 条件1
- $f^+(a) > f^+(b)$ AND $f^-(a) = f^-(b)$ 条件2
- $f^+(a) = f^+(b)$ AND $f^-(a) < f^-(b)$ 条件3

bがaより望ましい bPa (b is preferred to a)の条件：次の3つの条件の内のいずれかに合致する場合：

- $f^+(a) < f^+(b)$ AND $f^-(a) > f^-(b)$ 条件4
- $f^+(a) < f^+(b)$ AND $f^-(a) = f^-(b)$ 条件5
- $f^+(a) = f^+(b)$ AND $f^-(a) > f^-(b)$ 条件6

aとbが同じal**b** (a is indifferent to b)の条件：以下の条件に合致する場合：

$$f(a) = f(b) \text{ AND } f(a) = f(b) \quad \text{条件7}$$

aとbが比較不能a**R**b (a is incomparable to b)またはb**R**a (b is incomparable to b)の条件：次の2つの条件のいずれかに合致する場合：

$$f(a) > f(b) \text{ AND } f(a) > f(b) \quad \text{条件8}$$

$$f(a) < f(b) \text{ AND } f(a) < f(b) \quad \text{条件9}$$

例えば、SP1とSP2を比較する場合、aがSP1でbがSP2とした場合、 $f(SP1)=0.8125$ 、 $f(SP2)=0.8375$ から、 $f(a) < f(b)$ となる。上記の条件4、5、9のいずれかに該当することになる。次に、 $f(SP1)=0.8$ 、 $f(SP2)=1.025$ から $f(a) < f(b)$ となり、条件9に合致することがわかる。条件9の場合は、比較不能a**R**bすなわち、SP1を1、SP2を2で表した場合、1**R**2に該当することになる。同様に各ペアについて判定した結果を表11に示す。ここでは、最初の数字が上記の条件番号、コロンの左側が判定結果である。対角に位置するセルは同じ判定結果となるが、該当する条件は異なるのは、どちらをaどちらをbにするかによる違いのためである。

表 11 各選択肢ペアの比較の判定結果

	SP1	SP2	SP3	SP4
SP1		9:1R2	4:3P1	1:1P4
SP2	8:2R1		4:3P2	2:2P4
SP3	1:3P1	1:3P2		1:3P4
SP4	4:1P4	5:2P4	4:3P4	

表8の順位と同じく3すなわちSP3が最も望ましいということは、3P1、3P2、3P4が成立していることからわかる。

比較不能a**R**b以外の各選択肢のそれぞれの関係を矢じりの側がより望ましい選択肢となるよう、さらに左側に位置するほど望ましい選択肢であるようにして図で表すと図1のようになる。

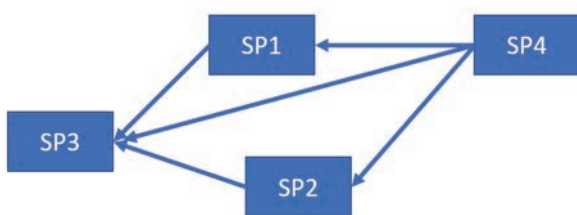


図 1

4種類のスマートフォンの価値=望ましさにについて PROMETHEE の結果を図示

以上の計算はMicrosoft Excelで行ったものであり、表1から表11までそれぞれの計算結果が連動するようにすることで、さまざまな値を設定したり、重みの値を変更したりして感度分析を行うこともできる。しかし、選択肢の数と基準項目を変更する場合には、全体を書き換える必要がある。以下に示す、Rのパッケージ

PROMETHEEはより汎用性があり、データをExcelで準備して、それをクリップボード経由でRの側に読み込ませて解析が可能である。

RのパッケージPROMETHEE

インストールにはRで以下のスクリプトを実行する。東京の統計数理研究所のミラーサイトからダウンロードして、インストールが行われる。

```
packneed=c("PROMETHEE");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.")}}
```

使用するにあたり、以下のスクリプトを実行しておく。
library(PROMETHEE)

また、Excelで用意したデータをクリップボード経由で読み込むには、Excelに必要なデータ範囲を選択し、コピー操作を行って（Ctrl+Cまたはコピーボタンをクリック）、Rに戻って、以下のスクリプトを実行する。上がWindowsの場合で、下がMacの場合である。

```
exdat=read.delim("clipboard",sep="¥t",header=TRUE) #Windows
```

```
exdat=read.delim(pipe("pbpaste"),sep="¥t",header=TRUE) #Mac
```

データは表1と同じものを用い解析を行ってみることにする。読み込む部分は表12に示すようにラベルとデータの部分だけとなる。

表 12 パッケージ PROMETHEE で解析するデータ dataset

Price	Storage	Camera	Design
50000	32	12	5
40000	32	8	3
60000	64	16	4
55000	64	8	2

パッケージPROMETHEEで用いる変数はdataset、PreferenceF、PreferenceT、IndifferenceT、Weights、Min_Max、S_Gaussであり、これら7つの変数に必要なデータを格納したうえで解析を実行することになる。

まず、変数datasetである。表11のデータを上記のスクリプトを実行し、変数exdatに読み込ませ、次に以下のスクリプトを実行して、変数datasetにデータを格納する。以下同様の手順で他の変数にもデータを格納する。

```
dataset=exdat
```

次に、PreferenceFであるが、これは選好関数Preference functionのことで、効果推定値（パフォーマンス値とも呼ばれる、この例では価格とメモリー容量などの性能を表す値）と価値の間にどのような関係があるかを指定するものである。多くの場合は、今回の例のように、効果推定値と価値の大きさの間には直

線関係 (Linear) が想定されるが、基準項目によっては、正規分布 (Gaussian)、あるいは順序変数で間隔が一定でないもの (Level)、V形になるもの (V-shape) などが想定される場合もあり、パッケージ PROMETHEE はこれらを指定できるようになっている。値がある値 = 平均値のあたりでは価値が大きい、そこから離れた値で大きい場合も小さい場合も価値が小さくなるような場合は正規分布で近似できるであろう。またその逆で、ある値の周辺の値では価値が小さいが、大きい場合や小さい場合に価値が大きくなるような場合には、V-shape で近似できるであろう。

表 11 と同じ表で各セルにそれを指定する値を表 13 の様にすべての選択肢のすべての基準項目について指定する。今回の例では、すべて Linear と設定する。

表 13 選好関数 PreferenceF の指定

Price	Storage	Camera	Design
Linear	Linear	Linear	Linear
Linear	Linear	Linear	Linear
Linear	Linear	Linear	Linear
Linear	Linear	Linear	Linear

これを上記の様に exdat に読み込んで、以下のスクリプトを実行して、変数 PreferenceF にデータを格納する。
PreferenceF=exdat

次に、変数 PreferenceT を設定する。これは、選好閾値 Preference threshold の設定であり、各基準項目の効果推定値についてどれくらいの差があれば、より望ましいと判断するかという閾値のことである。例えば、この例で Storage すなわちメモリー容量に 16 ギガバイトの差があれば、大きい方を選択すると考える場合は、16 と設定する。その他の基準項目についても判定者の価値観によってそれぞれの閾値を設定することになる。今回は表 13 のような選好閾値を設定した。

例えば、Price についてはあまりこだわらずかなり大きな価格差、すなわち 10,000 円以上安価な場合は、そちらが望ましいと考える価値観に基づいている。

表 14 選好閾値 PreferenceT の設定

Price	Storage	Camera	Design
10000	16	4	1
10000	16	4	1
10000	16	4	1
10000	16	4	1

これを上記の様に exdat に読み込んで、以下のスクリプトを実行して、変数 PreferenceT にデータを格納する。
PreferenceT=exdat

次は、変数 IndifferenceT を設定する。これは、無関心閾値 Indifference threshold であり、各基準項目の効果推定値の選択肢の間の差について無視してもいいと判断する閾値のことである。例えば、メモリー容量の 4

ギガバイトの差であればどちらを選んでもいいと判断するのであれば、4 に設定する。ほかの基準項目も含め、無関心閾値を表 15 の様に設定した。

Price については 1000 円以下の差については無視して同じ価格とみなすという価値観に基づいて設定した。

表 15 無関心閾値 IndifferenceT の設定

Price	Storage	Camera	Design
1000	4	1	0
1000	4	1	0
1000	4	1	0
1000	4	1	0

これを上記の様に exdat に読み込んで、以下のスクリプトを実行して、変数 IndifferenceT にデータを格納する。
IndifferenceT=exdat

さらに、変数 Weights を設定する。これは、各基準項目の重みづけの値であり、基準項目全体の合計が 1 になるように標準化した値を設定する。今回の例では、価格を最も重要視しそれ以外の基準項目は同程度に設定することにした。表 16 にそれを示す。この値は評価者の価値観によって異なってくる。

表 16 基準項目の重み Weights の設定

Price	Storage	Camera	Design
0.35	0.25	0.25	0.15
0.35	0.25	0.25	0.15
0.35	0.25	0.25	0.15
0.35	0.25	0.25	0.15

これを上記の様に exdat に読み込んで、以下のスクリプトを実行して、変数 Weights にデータを格納する。
Weights=exdat

次に、変数 Min_Max を設定する。これは各基準項目について値が大きい方が望ましいか Maximize、値が小さい方が望ましいか Minimize の望ましい値の方向の設定である。Price は値が小さい方が望ましいので min、Storage は値が大きい方が望ましいので max というように設定する。表 17 に全体の設定を示す。

表 17 望ましい値の方向 Min_Max の設定

Price	Storage	Camera	Design
min	max	max	max
min	max	max	max
min	max	max	max
min	max	max	max

これを上記の様に exdat に読み込んで、以下のスクリプトを実行して、変数 Min_Max にデータを格納する。
Min_Max=exdat

最後に変数 S_Gauss を設定する。その項目について効果推定値と価値の大きさの間に正規分布を想定する場合は、ここで標準偏差 SD の値を設定する。正規分布

以外の場合でもこの変数の設定は必要で、その場合は0に設定する。今回は直線関係を想定しているので、表18の様にすべての値を0に設定する。

表 18 正規分布を用いる場合の標準偏差 S_Gauss の設定

Price	Storage	Camera	Design
0	0	0	0
0	0	0	0
0	0	0	0
0	0	0	0

これを上記の様にexdatに読み込んで、以下のスクリプトを実行して、変数Min_Maxにデータを格納する。
S_Gauss=exdat

以上ですべての値の設定が終わったので、関数PROMETHEE()を用いて解析を実行する。そのために、以下のスクリプトを実行する。ここでは、引数の変数名と同じ変数名で値を設定したので、引数への値の格納の作業は行う必要がない。もし、異なる変数名を用いた場合、例えば、表11のデータを変数exdatに格納してあり、それをdatasetに充てる場合は、datasetの部分をdataset=exdatと記述する。

PF=PROMETHEE(dataset,PreferenceF,PreferenceT,IndifferenceT,Weights,Min_Max,S_Gauss)

このスクリプトを実行すると、PROMETHEEの解析結果は変数PFに格納される。print(PF)あるいは単にPFを実行すると結果がコンソールに出力される。

```
> PF
$Outranking
      [,1] [,2] [,3] [,4]
[1,] 0.5055556 0.0 0.50 0.45
[2,] 1.0500000 0.0 0.00 0.15
[3,] 0.0000000 0.5 0.75 0.30
[4,] 0.1555556 0.5 0.00 0.00

$Nonoutranking
      [,1] [,2] [,3] [,4]
[1,] 0.3500000 0.5 0.25 0.00
[2,] 0.0000000 0.5 0.50 0.30
[3,] 0.8555556 0.0 0.00 0.15
[4,] 0.5055556 0.0 0.50 0.45

$UnicriterionNetFlows
      [,1] [,2] [,3] [,4]
[1,] 0.1555556 -0.5 0.25 0.45
[2,] 1.0500000 -0.5 -0.50 -0.15
[3,] -0.8555556 0.5 0.75 0.15
[4,] -0.3500000 0.5 -0.50 -0.45

$PROMETHEE1
      [,1] [,2]
[1,] 0.12129630 0.09166667
[2,] 0.10000000 0.10833333
[3,] 0.12916667 0.08379630
[4,] 0.05462963 0.12129630

$PROMETHEE2
      [,1]
[1,] 0.029629630
[2,] -0.008333333
[3,] 0.045370370
[4,] -0.066666667
```

図 2 PROMETHEE の解析結果

一番下に出力されるPROMETHEE2すなわち上記の表8のPROMETHEE IIの結果のf(a)に相当する結果を見る

と、値が最も大きい選択肢は3列目すなわち、SP3で、次いでSP1、SP2、SP4の順であることがわかる。この順位は表8と同じになった。ただし、絶対値は選好閾値その他の値によって変動し、手作業の場合と同じにはならない。

選好閾値を表19のように設定し、すなわちPriceの差について、10,000円ではなく5,000円でも安価であればそちらの方が望ましいという価値観の場合にして、再度PROMETHEE()関数を実行してみた。

表 19 Price を 5000 に設定した場合の選好閾値 PreferenceT

Price	Storage	Camera	Design
5000	16	4	1
5000	16	4	1
5000	16	4	1
5000	16	4	1

こちらの設定では価格に敏感になるはずである。図3に結果のPROMETHEE2の部分を示す。

```
$PROMETHEE2
      [,1]
[1,] 0.045833333
[2,] -0.008333333
[3,] 0.029166667
[4,] -0.066666667
```

図 3

Priceの選好閾値を10,000から5,000に変更した結果

この設定では、SP1が最も望ましい選択肢となった。SP1とSP3の実際の価格差は10,000円であり、Priceの基準項目に関してはSP3よりSP1の方が望ましいという判断になるのは妥当と考えられる。

それでは、最初の選好閾値の設定、すなわちPriceの選好閾値を10000にして、重みWeightsをDesignを重視した設定、すなわち0.2、0.2、0.2、0.4にして解析してみよう。その結果を図4に示す。

```
$PROMETHEE2
      [,1]
[1,] 0.09074074
[2,] -0.05000000
[3,] 0.07592593
[4,] -0.11666667
```

図 4

Priceの選好閾値は10000、重みをデザインを重要視する設定にした場合の結果

この場合は、上記の図2で示す結果と異なり、SP3ではなく、SP1が最も望ましい選択肢であるという結果に変わった。表1を見ると、SP1はデザインが最高という評価が与えられているので、SP3と比べると、StorageとCameraでは劣るけれどもより安価でデザインが優れているので全体としてはSP3より望ましいという判断は妥当と考えられる。

このように、設定を変えることで、順位は変動する。意思決定では個人の価値観が異なり、個人によって最善の選択肢が変わってくるのは当然と言える。パッケージPROMETHEEはさまざまな条件の設定が可能

で、感度分析がやりやすいと言える。

急性虫垂炎の例

冒頭で述べた本シリーズの第49回、50回で例題として取り上げた、成人の急性虫垂炎の2つの治療選択肢の比較、抗菌薬投与による保存的治療と外科的虫垂切除のどちらを選択すべきについてパッケージPROMETHEEを用いて解析を行うことにする。

表20にパッケージPROMETHEEを実行するために必要なデータをすべて示す。Datasetにはメタアナリシスで得られたそれぞれの介入群における絶対リスク（二値変数アウトカムの場合はイベント率、連続変数の場合は平均値）を各アウトカムに対して設定している。1ヶ月以降1年以内の再発率No-recurrence、1か月以内に手術を受ける率1M-Surgery、主要な合併症の率Maj-complications、その他の合併症の率Other-complicationsは二値変数アウトカム、入院日数Hospital-daysと休職日数Absent-daysは連続変数である。

Weightsの部分は再発重視の場合と手術回避重視の場合の2つの例のデータを含んでいる。最重要と考えた

アウトカムを100とし、それに対して他のアウトカムの重要性を相対的に評価者の価値観に基づいて設定した値をWeights100の行に示してある。それらの値から、合計が1.0になるように標準化した。

また、選好関数PreferenceFはすべてLinearすなわち直線関係を設定しているが、二値変数の場合は効果推定値が各群の絶対リスクなので、それぞれのアウトカムが生起する人数に比例し、得られる益あるいは害の量と比例し、直線関係が成立すると考えられる。連続変数の場合も効果推定値は各群の平均値であり、得られる益あるいは害の量と比例すると考えられる。

これらのデータを上に示した変数に順次格納して、PROMETHEEを実行した結果を図5に示す。上段が再発を重視した場合で下段が手術回避を重視した場合である。

\$PROMETHEE2		\$PROMETHEE2	
	[,1]		[,1]
[1,]	0.02067669	[1,]	-0.04910714
[2,]	-0.02067669	[2,]	0.04910714

図5 PROMETHEE2の値
左図が再発を重視した場合で右図が手術回避を重視した場合
それぞれの上の値が外科手術、下の値が抗菌薬投与

表20 急性虫垂炎の抗菌薬投与と外科手術の比較のためのデータ表

	Dataset						
	No-recurrence	1M-Surgery	Maj-complications	Other-complications	Hospital-days	Absent-days	Cost
Surgery	0.997	0.996	0.084	0.107	2.86	12.36	56
Antibiotics	0.774	0.085	0.049	0.023	3.11	8.911	22
PreferenceF							
	No-recurrence	1M-Surgery	Maj-complications	Other-complications	Hospital-days	Absent-days	Cost
Surgery	Linear	Linear	Linear	Linear	Linear	Linear	Linear
Antibiotics	Linear	Linear	Linear	Linear	Linear	Linear	Linear
PreferenceT							
	No-recurrence	1M-Surgery	Maj-complications	Other-complications	Hospital-days	Absent-days	Cost
Surgery	0.1	0.1	0.05	0.05	1	2	10
Antibiotics	0.1	0.1	0.05	0.05	1	2	10
IndifferenceT							
	No-recurrence	1M-Surgery	Maj-complications	Other-complications	Hospital-days	Absent-days	Cost
Surgery	0.05	0.05	0.01	0.01	0.5	1	2
Antibiotics	0.05	0.05	0.01	0.01	0.5	1	2
Weights 再発重視							
	No-recurrence	1M-Surgery	Maj-complications	Other-complications	Hospital-days	Absent-days	Cost
Surgery	0.526315789	0.105263158	0.105263158	0.078947368	0.052631579	0.105263158	0.0263158
Antibiotics	0.526315789	0.105263158	0.105263158	0.078947368	0.052631579	0.105263158	0.0263158
Weights100	100	20	20	15	10	20	5
Weights 手術回避重視							
	No-recurrence	1M-Surgery	Maj-complications	Other-complications	Hospital-days	Absent-days	Cost
Surgery	0.291666667	0.416666667	0.083333333	0.0625	0.041666667	0.083333333	0.0208333
Antibiotics	0.291666667	0.416666667	0.083333333	0.0625	0.041666667	0.083333333	0.0208333
Weights100	70	100	20	15	10	20	5
Min_Max							
	No-recurrence	1M-Surgery	Maj-complications	Other-complications	Hospital-days	Absent-days	Cost
Surgery	max	min	min	min	min	min	min
Antibiotics	max	min	min	min	min	min	min
S_Gauss							
	No-recurrence	1M-Surgery	Maj-complications	Other-complications	Hospital-days	Absent-days	Cost
Surgery	0	0	0	0	0	0	0
Antibiotics	0	0	0	0	0	0	0

いずれの場合も、再発を重視した場合、選択肢1すなわち外科手術のPROMETHEE2の値が大きいので外科手術の価値が大きいという判断になり、手術回避を重視した場合、選択肢2すなわち抗菌薬投与のPROMETHEE2の値が大きいので抗菌薬投与による保存的治療の価値が大きいという判断になる。したがって、Keeney-RaiffaのSwing-weightingを用いたMCDAの結果と一致する結果となった。

現時点では、効果推定値の標準誤差あるいは信頼区間などで表される不確実性および効果推定値間の相関は取り込まれていないが、今後モンテカルロシミュレーションを適用してこれらを考慮したPROMETHEEを実行することもそれほど困難ではないであろう。

さまざまなMCDAのモデル、手法は今後臨床決断に適用され、その妥当性が証明されることが期待される。

今回用いたExcelのデータおよびRのスクリプトのファイルはZIPファイルとして<http://zanet.biz/med/dl/imic/imic-54.zip>からダウンロード可能である。

文献

- 1) Brans J. P., Mareschal B., Vincke P. Brans J. P., editor. PROMETHEE: a new family of outranking methods in MCDM. *Oper Res IFORS* 84. 1984. pp. 477-490.
- 2) ResearchGateでBrans JPらによって全文が公開されている。Brans JP, Bareschal B: Chapter 5 PROMETHEE methods. https://www.researchgate.net/publication/226334105_Promethee_Methods
- 3) Behzadian M, Kazemzadeh RB, Albadvi A, Aghdasi M: PROMETHEE: A comprehensive literature review on methodologies and applications. *European Journal of Operational Research* 2010;200:198-215. Doi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0377221709000071>
- 4) Sayan M, Sarigul Yildirim F, Sanlidag T, Uzun B, Uzun Ozsahin D, Ozsahin I: Capacity Evaluation of Diagnostic Tests For COVID-19 Using Multicriteria Decision-Making Techniques. *Comput Math Methods Med* 2020;2020:1560250. doi: 10.1155/2020/1560250 PMID: 32802146
- 5) <https://cran.r-project.org/web/packages/PROMETHEE/index.html>
- 6) <https://cran.r-project.org/>



宮岡 佑一郎 先生 みやおか ゆういちろう先生

Yuichiro Miyaoka

Profile

現職

公益財団法人東京都医学総合研究所 再生医療プロジェクト プロジェクトリーダー
東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 連携准教授

経歴

2004年3月	東京大学理学部 生物化学科 卒業
2006年3月	東京大学大学院理学系研究科 生物化学専攻 修士課程 修了
2006年4月-2009年3月	日本学術振興会 特別研究員 (DC1)
2009年3月	東京大学大学院理学系研究科 生物化学専攻 博士課程 修了 (博士 (理学))
2009年4月-2011年6月	東京大学 分子細胞生物学研究所 助教
2011年7月-2015年12月	Gladstone Institutes, UCSF ポスドク
2011年7月-2013年6月	日本学術振興会 海外特別研究員
2013年7月-2014年6月	上原記念生命科学財団 リサーチフェロー
2014年7月-2015年6月	CIRM-Gladstone Fellow
2016年1月-現在	公益財団法人東京都医学総合研究所 再生医療プロジェクト プロジェクトリーダー (現職)
2019年4月-現在	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 連携准教授 (現職)



iPS細胞のゲノムを自在に操る

1. 研究者への憧れ

私が研究者になりたいと思ったのは比較的早く、小学校卒業時には意識しており、大学受験の頃には明確な目標でした。しかし、その割には何を研究したいのか、というイメージを持っていませんでした。そこで、遺伝学は全ての研究の基礎となると考え、分裂酵母の減数分裂研究の大家である山本正幸先生のもとで学部の卒業研究を行いました。大学院からは宮島篤先生の研究室で、細胞分化や個体・組織の発生・再生について研究しました。細胞が分化して機能を獲得する過程や、マウスの身体が形成されていく様子はとても面白く、より深く研究したいと考えるようになりました。

2. 留学

宮島研究室では、大学院の5年間と、学位取得後2年強の助教としての研究生生活を過ごし、私の研究者としての基盤ができてきました。しかし、同じ研究室に長く所属し、仮にも助教という立場になると、批判されることも減ります。さらなる成長には、留学して環境を変えることが最良の選択だと判断しました。

留学先には、大学院在学中に一度見学していたアメリカ、UCSFの研究室を選びました。マウスやニワトリを用いて発生を司る分子機構を研究しており、宮島研究室での経験を生かしながら、研究を発展させられると考えたのです。

3. 挫折と再起

しかし、残念なことに「一身上の都合」により、留学した研究室ではわずか半年で研究を続けることができなくなってしまいました。これは研究者生活最大のピンチでした。1からポスドク先を探し直さなくてはなりません。しかも、すぐに新しい研究室を見つけないと、アメリカに滞在できなくなる上に、UCSF内で異動しないと当時住んでいたUCSFが提供する宿舎から、家族ごと追い出されてしまうのです。

そんな折に友人が紹介してくれたのが、Gladstone InstitutesのBruce Conklin Labでした。Gladstone Institutesは、基礎研究を進めながらも最終的には疾患の治療を目的とする研究所です。日本人にとっては、京都大学の山中伸弥先生がポスドク時代を過ごし、また現在は研究室を主宰する研究所として有名です。

当時のConklin Labの研究テーマは、ゲノムを編集したヒトiPS細胞による心筋症モデルの作製・解析でした。私は、まずゲノム編集という技術を初めて知り、その汎用性の高さに発展性を感じました。また、ヒトiPS細胞を扱うことができれば、日本での研究者としての需要につながるのではないかと、という打算的な考えも無かったと言えば嘘になります。仙人レベルに達していない私では、霞を食べるだけでは生きていけない、現実も見据えるべき、という考え方は留学して学んだことの一つです。

こうして決心し、インタビューなどを経て、Conklin Labのポストドクとして採用してもらうことができました。Bruceを紹介してくれた友人には、今でも頭が上がりません。Gladstone InstitutesはUCSFと提携しているため、家を追われることなく、ビザもそのまま引き継ぐことができました。しかし、アメリカに来て半年以上経っているのに、やっとスタートラインに戻って来ただけ。二度と同じ失敗は繰り返せない、もう結果を出すしか生き残る道はない。私は、全身全霊をかけてiPS細胞のゲノム編集に取りかかりました。

4. 確かにゲノムは編集されている

心筋症の再現のため、遺伝性心筋症の原因遺伝子リストを眺め、その中から標的変異を定めることにしました。リストを眺めていて気付いたことは、点変異の割合が高いことでした。この一塩基置換の検出は、当時の技術では難しく、一塩基編集が起きた細胞の単離には薬剤耐性遺伝子などが用いられていました。しかし、人工的なDNA配列のゲノムへの挿入が、細胞の表現型に影響する可能性は排除できません。そこで私は、ゲノム編集による一塩基置換を、直接検出する手法の開発を目指すことにしました。

当時研究室でまだ誰一人として実際にゲノム編集を行ったがない状態で、ポジティブコントロールと呼べ

るものはなく、全てが手探りで始まりました。ゲノム編集では、TALENなどのゲノム編集ツールによって、標的とするゲノムDNA配列を切断し、そこで惹起されるDNA修復機構に乗じて編集を起こします(図1A)。私も標的配列を切断するTALENを設計してみたものの、本当にゲノム編集を誘導できるのか不安でした。また、誘導した一塩基編集を直接検出するという目標も、本当に難題でした。まず、プライマーの配列中に一塩基置換を含めることで、目的の一塩基置換が起きたときだけ、PCRで標的DNAを増幅するようにデザインしたのですが、プライマーのどの位置に一塩基置換を配置しても、ゲノム編集の有無に関わらずDNAが増幅されてしまいました。そこで、一塩基置換だけを検出する、という理想は一度脇に置き、一塩基置換の前後にサイレント変異を配置して合計四塩基の置換を誘導し、その配列特異的なプライマーを用いる設計にしました。その結果、まずHEK293T細胞でTALENによる四塩基の置換が確認できました(図1B)。研究を始めて数ヶ月経った頃でしたが、この瞬間に初めて自分のTALENが機能していることを確認でき、本当に嬉しかったことを覚えています。

5. より効率的かつ高感度にゲノム編集を検出するには

しかし、この配列特異的なプライマーを用いたPCRには、限界がありました。まず、プライマーを必ず置換導入部位に配置するため、設計の自由度が低いのです。この問題は、蛍光加水分解プローブを用いたPCRに切り替えることで、一応の解決を見ました。置換を導入する部位に、蛍光加水分解プローブを設計し、そのプローブを挟み込む形で2個のプライマーを設計するのです。プローブは置換配列特異的に設計する必要がありますが、プライマーの設計が自由になったため、標的にできる配列の幅が飛躍的に広がりました。また、ゲノム編集前後の配列に、それぞれ異なる色素を

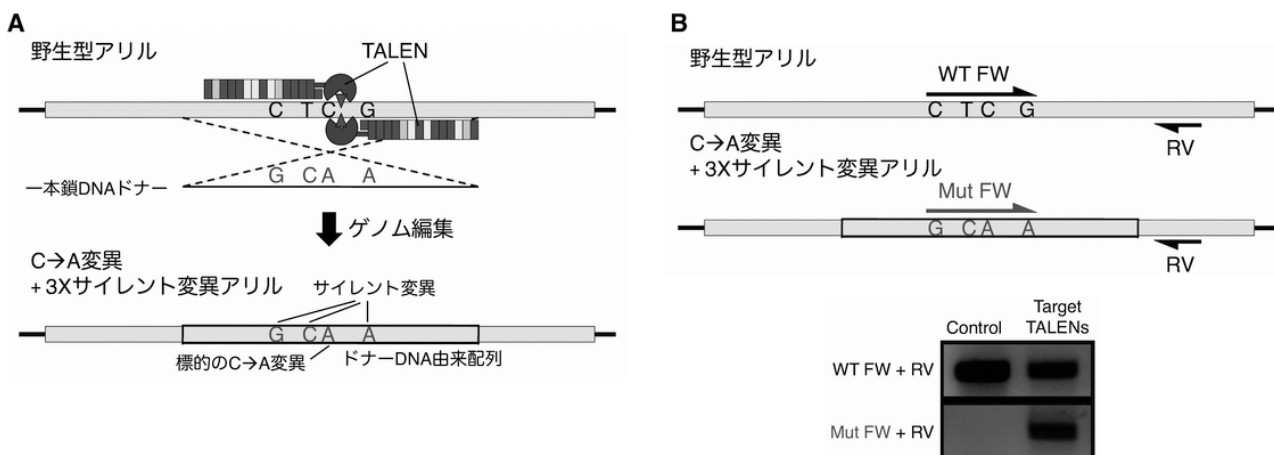


図1 サイレント変異を含むゲノム編集の設計と配列特異的なプライマーによる検出

- (A) TALENによるゲノムDNA切断を介して、ドナーDNAとゲノムDNAの組み換えによる編集を起こし、疾患の原因となるC→A点変異に加えて、3個のサイレント変異を導入した。
 (B) 四塩基の置換が起きた配列特異的なプライマーを設計し、標的配列を正しく認識するTALENをHEK293T細胞に発現させた場合にのみ、編集が起きたことがPCRにより確認できた。

持つプローブを設計することで、編集前後のアリルを共通のプライマーを用いて同時に検出できるようになりました (図2A)。

次に問題となったのが感度でした。従来のリアルタイムPCRでは、効率が10%以下になるとゲノム編集されたアリルが検出できなかったのです。しかし、iPS細胞のゲノム編集の効率はよくて数%です。この検出感度の向上について思案に暮れていたとき、研究室の同僚に「Bio-Rad社がDroplet Digital PCR (ddPCR) という機械を発売するらしいけど、興味はあるか?」と提案してくれました。ddPCRは、デジタルPCRと呼ばれる手法の一つで、PCRをナノリットルスケールの極

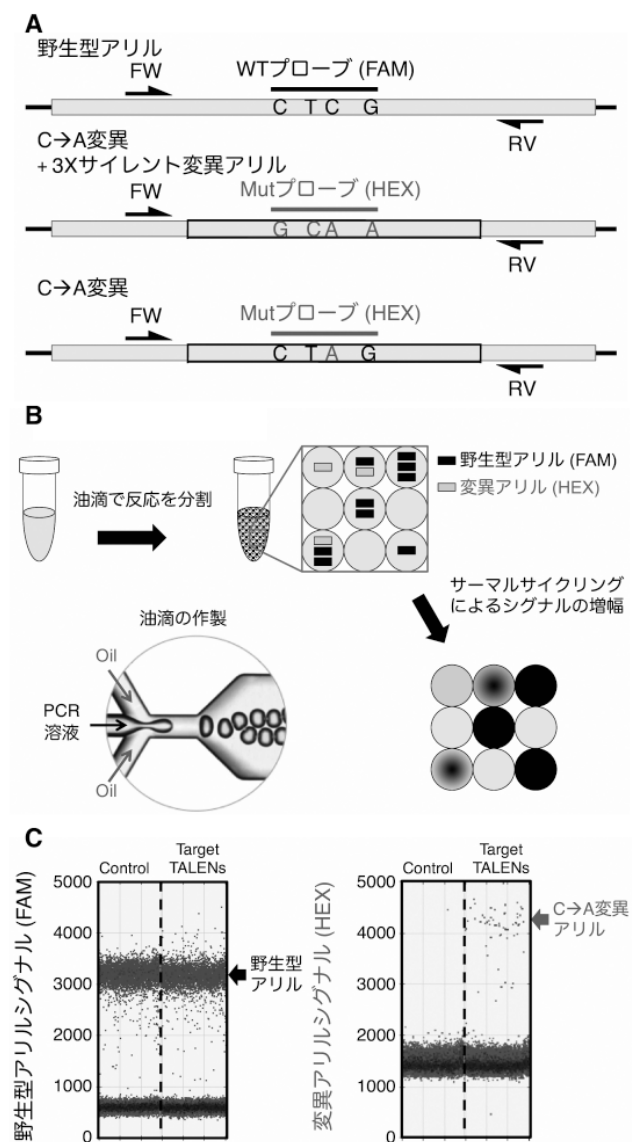


図2 ddPCRによる塩基置換の検出

- (A) 野生型およびゲノム編集アリルの配列特異的な蛍光加水分解プローブを設計することで、編集前後のアリルの同時検出を可能にした。サイレント変異を含まない一塩基置換のみのゲノム編集検出も可能になった。
- (B) ddPCRの原理。反応液を油滴の中に分割し、各油滴中に存在するアリルの種類に依存して蛍光信号が増幅される。
- (C) ゲノム編集による塩基置換を ddPCR によって検出した結果。標的を正しく認識する TALEN を細胞に発現させた場合にのみ、野生型アリルのシグナルを持つ油滴だけでなく、変異アリルのシグナルを持つ油滴が観察された。

小の油滴の中に分割し、最大数個程度のテンプレートを各油滴の中で増幅するという特徴があります。各油滴が蛍光加水分解プローブから得るシグナルを検出し、その数を計測することで、元々の溶液に含まれるアリルの割合を計算することができます (図2B)。このddPCRが全てを解決してくれると直感し、すぐにデモをお願いしました。デモ機が研究室に設置されると、早速リアルタイムPCRで解析したものと全く同じサンプルとプローブ、プライマーによる解析をddPCRで行いました。すると期待通り、見事なまでにゲノム編集されたわずか1.3%ほどのアリルを検出することができたのです。これは、今までの研究生活の中で最も感動した瞬間の一つです。この時点ではまだサイレント変異を含む四塩基置換を検出するデザインのままでしたので、本来の目的に立ち返り、点変異を検出するプローブを設計し直したところ、ddPCRを用いればゲノム編集による一塩基置換も検出できるようになりました (図2C)。

さらに、ddPCRは定量性にも優れているため、細胞集団中に含まれる編集されたアリルの割合も算出できました。これを60年以上前から酵母の遺伝学で用いられてきた sib-selection (同胞選抜) という手法と組み合わせることにしました。簡単に言うと、限界希釈の繰り返しで、目的の細胞を濃縮していく方法です。ddPCRを駆使してヒトiPS細胞に sib-selection を適用し、一塩基置換を持つヒトiPS細胞の単離に成功しました (図3、Miyaoaka, Nature Methods 2014)。この成果はBio-Rad社との共同研究へと発展し、より多様なゲノム編集結果の検出法の開発にもつながりましたし

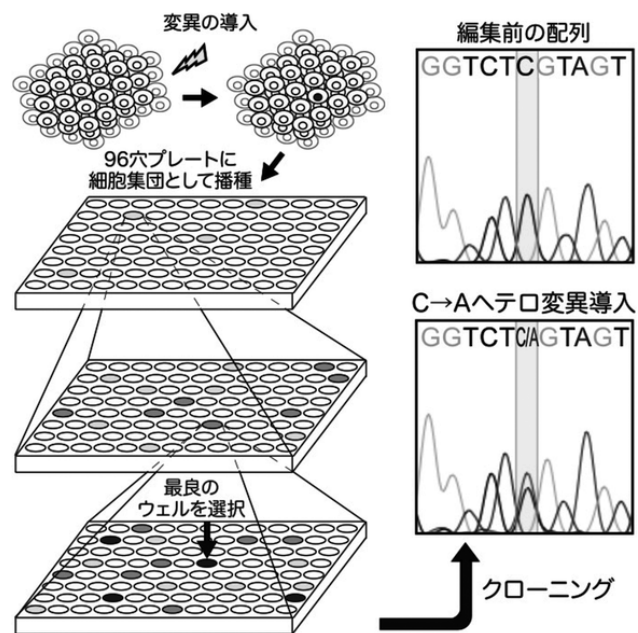


図3 同胞選抜の原理

一塩基置換を導入した細胞集団を 96-well plate 上に播種し、各ウェル中の編集されたアリルの割合を測定する。編集された細胞を最も多く含む細胞集団を次の 96-well plate に播種して限界希釈を繰り返し、目的の細胞を得る。

(Miyaoaka, Sci Rep 2016)、同社による東南アジア-オーストラリアのセミナーツアーの講演者として招待され、各地で研究を発表することもできました。今のところ、このツアーは私の研究者生活のハイライトの1つです。

6. 帰国、iPS細胞のゲノム編集による疾患研究を継続

私がゲノム編集研究を始めた当時は、TALENが実用化されたばかりでしたが、直後にCRISPRによってゲノム編集研究そのものが爆発的に発展しました。また、家族の状況などから帰国を考えていた頃に、東京都医学総合研究所からiPS細胞を使った研究を推進するPIの公募があり、運よく採用していただき、現在に至っています。引き続きiPS細胞のゲノム編集を技術基盤として、疾患モデル解析や移植治療に向けた研究、また、ゲノム編集そのものの技術改良も進めています。私の場合は、上述のように研究テーマの選び方があまり人に誇れるような形ではありませんでしたが、今はとてもやりがいを感じています。これからも良い研究結果を論文として発表できるよう、日々精進していきます。

1. 2000年代後半の時代背景

2000年代後半に起こったことで一番印象に残っている出来事の一つはトリノオリンピックで荒川静香さんがフィギュアスケートで日本人初めての金メダルをとったことです。オリンピック前はそれほど注目を集めていたわけではなかったと思いますが、とても美しい演技でした。後日、TV特集などで彼女の順風満帆とは言えないスケート人生であったことを知り、最後まで諦めず、金メダルを射止めた強さに感動しました。また山中伸弥教授のiPS細胞には将来の医療が大きく変わる可能性を思いましたし、2008年に日本人が4人もノーベル賞を受賞し、素晴らしい日本を感じる出来事が続きました。2009年にスタートした裁判員制度は、私の周りの人は皆、もし裁判員になったらどうしようとドキドキワクワクしていました。因みに私は未だに選ばれていません（笑）。

海外ではアメリカでオバマ氏が初の黒人大統領になり、私がアメリカに住んでいた時には考えられない変化を思いました。

一方、同時期にはリーマンショックがあり、日本経済も打撃を受け、立ち直るまでに数年かかりました。今コロナショックで感染だけでなく、経済への影響が大きな問題となっています。早く以前のように生活でき、経済も戻ることを祈るばかりです。

特筆したいのは、2008年の北京オリンピックです。中国はこのオリンピックを境に非常に大きな発展をしていくこととなります。その時点では分かりませんが、後にグローバルで仕事をすることになり、強く感じるようになります。これについては次の機会にでもお話し出来ればと思います。

表 2000年代後半の主な出来事

2005年	JR福知山線脱線事故発生。死者107人、負傷者555人。
	郵政民営化問題で小泉総理が衆院解散。第44回衆院選で自民党が300議席にせまる圧勝。郵政民営化関連法案が可決、成立。
	テレビ・ラジオでのタバコCMが全面的に禁止となる。
2006年	トリノオリンピック開催、荒川静香がフィギュアスケートで日本人初の金メダル。
	第1回ワールド・ベースボール・クラシック開催し、日本が優勝。
	地上デジタルテレビの「ワンセグ」開始。
	日本で携帯電話の番号ポータビリティが開始。
2007年	北朝鮮がテポドン2号の発射実験、初の地下核実験実施。
	不二家で期限切れの原材料を使用したことが発覚する。
	日本郵政公社が解散。日本郵政株式会社が発足。
2008年	京都大学の山中伸弥教授が、人工多能性幹細胞(iPS細胞)の作成に成功したと発表。
	日本人としては史上最多の4人(アメリカ国籍1人含む)がノーベル賞を受賞。南部陽一郎・益川敏英・小林誠・下村脩が受賞。
	リーマンショック発生。日経平均株価が26年ぶりに7000円を割り、6994円となる。
	北京オリンピック、パラリンピック
2009年	バラク・オバマが黒人初のアメリカ合衆国大統領となる。
	アカデミー賞で「おくりびと」がアカデミー外国語映画賞を受賞。
	裁判員制度スタート。
	麻生内閣が総辞職し、民主・社民・国民の3党による鳩山由紀夫内閣が成立。15年ぶりの非自民政権が誕生する。
	マリナーズのイチローが通算3086安打(当時)を記録し、さらにメジャー新記録となる9年連続200本安打を達成する。

2. お客様相談室長

TMICセンター長を2年程務めた時に自分のキャリア開発について上司と話し合う機会がありました。私は将来会社の社内外のナレッジマネジメントセンターを運営したいと考えるようになっており、その旨を上司に伝え、次のステップとして何をすべきかを考えました。社内外に向けた情報の提供を進めるためにはもっと会社の製品情報について理解すべきと考え、いくつかの部署を挙げ、その一つがお客様相談室でした。お客様相談室では製品に関する学術的な問い合わせを顧客から受けており、そこであれば会社の製品情報について勉強できると思ったわけです。特にポジションについては話しませんでした。しかし、この話し合いは上司にとっては思い通りだったらしく、翌年の2月にはお客様相談室室長に異動となりました。

2-1. 初めにした事

私の異動は、それまで同僚だった人や相談室立上げの時からいる大先輩等にとっては嬉しいことではなかったと思います。部署内で楽しく話しているときに、急に私の話を受け取ってくれず、宙に浮いたりしました。そういうことはあることだなと思いにしないようにしていました。相手も私のことが嫌いなわけではないと思っていたからです。

1ヵ月過ぎて慣れてきてから、メンバーとのワンオンワンミーティングを開始しました。まず私が最初に来ることと長期的課題を検討するため、そして何より皆に寄り添い一人一人と関係性をよくするために必要なことでした。このワンオンワンは非常に効果があり、今でいうワンチームを醸成する大変良い機会になりました。

2-2. バランスのある働き方のため

ワンオンワンから見えてきた一番の課題は、室員の業務時間でした。会社の業務時間は9時から11時間の休憩をとって18時まででしたが、お客様相談室の問い合わせ受付時間は9時から18時までで、後処理を入れるとどうしても18時半から19時複雑な問い合わせの場合20時以降まで残業となることが常態化していました。9時から開始ということは、その前に来て準備をするわけです。電話対応はそれだけでなく非常にストレスがかかる仕事ですので、この改善が最初にやるべきことと決めました。室員とも相談しながら、上司、部門長やステークホルダーと交渉し、9時から17時半への受付時間を短縮しました。私としては17時まで短縮しても良いと思ったのですが、室員の意見を取り入れてこの時間になりました。これは私の大きなクイックウィンで、室員たちは今まで訴えても変わらなかった業務が変わり、私との距離が更に近くなり、何でも相談してくれる、相談できる体制を整えることが出来ました。

2-3. お客様相談室に対する評価

後で聞いた話ですが、他部署からはまったく営業経験のない私には無理だと思われるというのでした。

うのもそれまでの室長は支店長所長経験者だったからです。また当時のお客様相談室への評価、特に営業からの評価はあまり良いものではありませんでした。特に私は営業にネットワークがないため、かなり厳しい苦情が所長や支店長から来るようになりました。室員は毎日まじめに顧客や患者の為に対応していましたが、希望の答えを用意することが出来ないために苦情に発展するケースが最も多く、室員のやる気や精神に影響を及ぼすようになって来ました。

そこでお客様相談室の役割、営業へのサポート等を説明する支店訪問を開始しました。この広報活動では特に営業の皆さんに「お客様相談室で問題が発生したときは直ぐに双方連絡すること」、それにより「お客様相談室の質を上げていくこと」、そして「顧客にお客様相談室を褒めてもらったときにも連絡してくれること」をお願いして回りました。これを機に少しずつ営業とお客様相談室の繋がりがスムーズになり、お客様相談室への評価が徐々に変わってきました。

2-4. 電話対応とそれ以外の業務の切り分け、プロセス変更

お客様相談室は、電話対応だけでなく、質問に対する調査、文書対応、問い合わせ対応記録の作成、Q&A作成等々、一人で多くの業務をこなしていました。電話対応は受け身な仕事のため、他の仕事をしていても電話がかかってくる対応をしなければなりません。どうしても他の仕事が滞り、それによって各種報告の遅延が生じていました。更に私が異動した年はファルマシアとの統合があり、それまで両社合わせて3000-4000件/月であった問い合わせ件数が、5000-6000件/月に膨れ上がり、更にはその半年後には8000件/月ほどになっていました（因みにその後増え続け、15000件/月までになりました）。

このような状況から、プロセスの見直しが必要となり、午前電話対応の人/午後電話対応の人に分ける等色々試行錯誤をした結果、電話対応を中心のチーム（1次対応チーム）と調査その他を中心に行う専門領域に特化したチーム（2次対応チーム）に分けることにしました。しばしば誤解があるのでここで説明しますが、1次対応の仕事の方が簡単で、2次対応の仕事の方が難しいわけではありません。電話対応をきちんとこなせる人はそのスキルにおいて2次対応の人ははるかに上を行います。領域に対しては幅広い知識を持つ必要があります。2次対応の人は、特化した狭い部分を深く入っていける研究者タイプの人に向いています。このプロセス変更は、結果としてこの後の問い合わせ対応外注に繋がっていきました。

2-5. 外注へ

ファルマシアとの統合後、対応者数が問い合わせ件数に対して少なかったため、呼損率が大変高くなり、顧客より苦情が相次ぎました。そこで、まず人の声で対応するため受付を設置し、外注しました。この対応は評判が良く、呼損率が減るうえに専門のオペレーターが対応者

の状況を確認しながら転送するため回答自体もよりスムーズになりました。この時オペレーターのスキルというものに気づきました。迅速な対応と話し方、声のトーン等、素人とは全く違うスキルでした。

そこで次に考えたのは1次対応の外注でした。1次対応は医薬の専門性と電話のスキル両方を必要とする大変むずかしい職種です。これに特化した業者への委託を考えたのです。当時、コールセンターを外注する製薬企業はなく、全く新しいビジネスモデルでしたが、プロセスやFAQなどは整備されていましたので、上手くいく自信はありました。最終的に軌道に乗るまで1年半ほどかかりましたが、2年目で、外部調査の製薬企業間問い合わせ対応のNo.1を勝ち取り、このビジネスモデルの成功が示されました。このビジネスモデルは、グローバルファイザーでも評価され次の年に大きい賞をいただきましたし、その後多くの製薬企業から訪問を受け、やり方などを紹介し、今では多くの大手企業がコールセンターを外注するようになっていきます。

3. メディカル・インフォメーション部

お客様相談室に異動して2年たったころ、突然に上司から近く退職するつもりだと伝えられました。この上司は、私が大正製薬に入った時、再入社した時、ファイザーに転職した時、と節目節目で大変お世話になり、尊敬していたかたです。彼女から辞めると伝えられたのは2度目です。前回（大正製薬時代）もショックでしたが、今回はまだまだ先と勝手に思っていたので大変ショックでした。後任選びの社内公募があった時に手を挙げることを確認され、その後任選びには彼女は関われないので頑張るよという励まされました。数か月後に社内公募があり、私は彼女の後任になりました。

ほぼ同時期に組織変更もあり、新しい業務が加わり、組織名をメディカル・インフォメーション部とし、スタートしました。元の部署も社内外に情報提供をする部署でしたが、これに資材等製品に関わる全ての社外向けの正式文書をレビューする部署になり、社内外への情報提供をトータルに扱うナレッジマネジメントセンターを運営するという私の希望が叶いました。

3-1. 資材レビュー より良い資材を作成する喜び

資材等のレビューの仕事により、メディカル・インフォメーション部の社内ネットワーク拡がり、そして社内への発言力も高まりました。特に資材レビューはマーケティング部門との関係性を強いものにしました。しかし権限を持つようになることは、反発をされるようになることでもあり、その関係性を良くする必要がありますがありました。大きなきっかけは2度ありました。

1度目は、マーケティング部門会でのことです。メディカル・インフォメーション部担当者から資材作成の説明をしていた時、ある質問をきっかけにバッシングが始まりました。私は会場にいましたので、これに対

してその考えは間違っていると語気を強く発言しました。マーケティング部門には私の友人もいましたが、私が参加しているとは思っていなかったようです。200人ぐらいいたと思いますが、バッシングは止まりました。その時は腹を立てていたことありの発言でした。後で結構思い切ったことをやってしまったと後悔したのですが、それから急速にマーケティングとメディカル・インフォメーションの連携が高まり、双方でより良い資材を作成していくモチベーションが醸成されました。はっきり自分の考えを述べることの重要性を思いました。

2度目は、2009年にファイザーがワイスと統合した時、両社にルールの違いがあり、こちらに従ってもらわなくてはならず軋轢が生じていました。その中で、一度こちら側のミスがあった時がありました。最初、ミスなどないと思い、ワイスの社長から直接確認があった時もそのつもりで説明しました。ところが、一部こちら側のミスも判明しました。言わないでおくことも出来たのですが、わざわざ確認してくれてにもかかわらず、間違ったことを言ったのですから、気が付いて即その社長に報告をし、謝罪しました。社長は謝罪を快く受け取ってくださいました。その後、彼はワイス社員に「藤井さんの判断は間違いないから従うように」と伝えてくださり、大変スムーズに仕事が進むようになりました。更には合併のキックオフのスピーチの時、お礼をしたいファイザー側の部署筆頭にメディカル・インフォメーション部の名をあげてください、部員一同感激したのも良い思い出です。

3-2. その他

～新学術情報問い合わせ対応連動システム～

それまで使っていた問い合わせ対応システム（テレフォニーシステム）、学術情報システム（学術文献、Q&A集、DI、MR問合せ対応）がかなり古くなり、特に学術情報システムはMRにとっての使い勝手があまりよくありませんでした。そこで部内のデータベース構築担当チーム（TMIC）が中心となり、問い合わせ対応者のプロセスを元に学術情報とテレフォニーを連動させ、MRが検索しやすいインターフェース Easy to Search/Google 型検索のシステムを構築しました。非常に高額のためプロジェクト開始の承認を得るのに半年ほどかかりました。関係部署長に説明して回るという仕事をしましたが、お陰で社内ネットワークが広がり、構築は部内の非常に優秀なリーダーを中心に普通では考えられないほど早い期間で完成しました。ニーズの収集、分析含め多くの工夫によりシステムはメディカル・インフォメーション部内ではもちろんのこと、営業からも非常に好評で、アクセス数が数倍になりました。

～5 力年計画の策定実行～

メディカル・インフォメーション部長である間、私の最も大きく難しいチャレンジは、どのように部員のモチベーションを維持し、更には高めるかでした。会

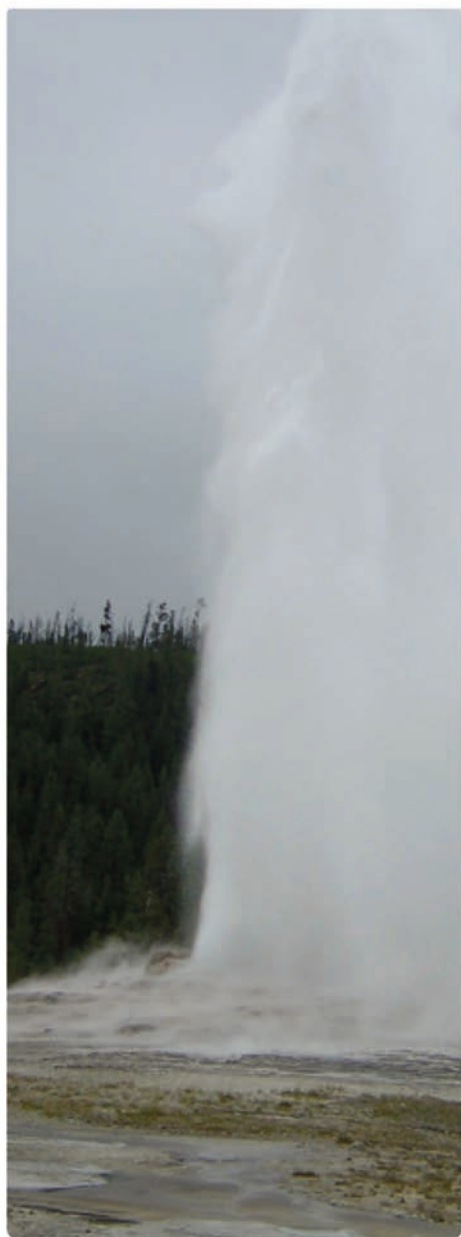
社の他部門から見ると問い合わせ対応部門は重要な部署だが、何かを作り上げるわけではなく顧客からの質問を受けるだけの会社の中核からは遠い部署というイメージが強かったと思います。しかし実際は、会社の製品情報提供の要、中核にいるべき部署であるべき部署です。部員自身の意識を高め、他部署の認識の差を埋めるかを含め、今後のメディカル・インフォメーションの将来像の作成とそれに向かって行うべきことを考えるために5カ年計画プロジェクトを立ち上げました。プロジェクトの中心は私ではなく、比較的若い優秀な社員に任せました。社内のコンサルタントにも入ってもらい、計画を作ることで、自分たちの存在意義を再

認識することが出来、また実行に移すことで、自分の今やるべきことを理解し、目標に向かって進むことができたと思います。この5カ年計画は成功でした。

～私自身について～

メディカル・インフォメーション部長になって4年程経ったとき、自分が次に何をしたいか、次のポジションはあるのかと悩むようになりました。会社人生はまだ10年近くあり、何か新しいことをしたいと思うようになりました。会社を辞めて全く違う仕事を始めるのも良いかもとも思ったりしました。

ところが、会社はそうそう私を飽きさせてくれませんでした。今回はそのお話をしたいと思います。



2004年の夏、夫と2週間かけてイエローストーンとシアトルに行った時の写真
2週間の長い休みをとったのは後にも先にもこの時だけです。左と右中はイエローストーン国立公園。イエローストーンは中学の頃から行ってみたいと思っていた場所です。夢が叶いました。右上はグランティトン国立公園。右下はシアトルセーフコ・フィールド（当時）。この年はイチローが最多安打を打った年で、格好良いイチローの姿を見てきました

あいみつくぼえとりい

詩とイラストによるコラボレーションをお届けします。



与謝野晶子
『みだれ髪』より

紫の虹の滴り花におちて
成りしかひなの夢うたがふな

絵：A.N.

編集後記

■もう夏も終わりですが（この原稿を書いているのは8月の終わり）、今年は花火も海もお祭りも縁遠く、なんだか夏が来た実感が薄い年でした。とはいえ、長い梅雨が明けてからの暑さはことさらだったし、あまり出かけていないのに、人混みを避けていたらきれいに日焼けしてしまっているし、Stay Homeのために来月は電気代がすごいんだらうなぁ～と高くなった空を見上げる今日この頃。そろそろ秋の準備に入りましょうか。食欲、芸術、紅葉狩。．．．新しい生活様式にも慣れてきたので、実りの秋になりますように。（食いしん坊女子）

■人混みを避けながら最北の町から南下して来ました。来春にも廃駅予定の日本最北無人駅・抜海まで稚内から自転車で往復。長袖で丁度良い気温に油断し、直射日光が当たる頭頂部と手の甲だけ皮が剥けるほど日焼けしました。隣町・豊富の世界的にも珍しいモール泉は皮膚疾患に効果ありという噂通り、湯治客をちらほら見掛けました。サロ

ベツ湿原の宿で見た星空はプラネタリウム以上、「満天の星」の意味を知りました。ウポポイ、志戸平温泉、松島、大谷資料館…と徐々に暑さに体を慣らしながら帰宅しました。来夏には知人を訪ねながらマスクなしで堂々と旅をしたいものです。（haricot46）

■コロナ禍で日常の大切さを実感する今、子供達を支える先生方の姿に感謝の日々です。娘の通う学校でも、先生方が感染予防のためにWeb授業や部活動等で様々に工夫を凝らして、子供達に日常を続けさせてくれています。しかし、思春期の貴重な経験と一生の大事な思い出になるはずの大会や行事等の多くが中止となり、子供達にとっては今しかできないことが続々と失われています。命より大切なものはないですが、子供達や先生方の無念さを思うとつらいです。安心して青春を謳歌できる日々が早く戻りますように。（ダメ母）

(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