あいみっく

42(4)　2021

CONTENTS

Editorial
災害医療として取り組んだ
新型コロナウイルス感染症パンデミック …… 大友 康裕　81（1）

シリーズ AIと医療 15
「精神疾患」という錯誤と、AIの可能性 …… 池田　伸　82（2）

シリーズ ウイズコロナ時代に考える 4
ウイズコロナ時代における大規模催事医療対応 …… 佐々木 淳一　86（6）

医学統計学シリーズ　第59回
効果推定値から益と害の評価へ …… 森實 敏夫　90（10）

「この人・この研究」
第52回　勝田 陽介先生 …… 98（18）

IMICサービス紹介　第3回
海外措置情報サービス …… 柳野 明子　103（23）

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

表紙写真（撮影：山口健治）

あいみっく　Vol.42-4

発行日　2021 年 12 月 28 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

Editorial

災害医療として取り組んだ新型コロナウイルス感染症パンデミック

日本災害医学会 代表理事
東京医科歯科大学救急災害医学分野 教授
大友 康裕

昨年（2020年）1月以来、全世界を巻き込んだ新型コロナウイルス感染症パンデミックは、人々の生活様式を根本から変えてしまいましたが、医療システムも大きな変革を迫られております。このパンデミックに対する対応は、感染症医療ととらえられがちでありますが、実際に最前線で診療にあたったのは、救急医・集中治療医・呼吸器内科医・総合内科医などです。また、個々の診療から、全体の医療の最適化というの視点でとらえる「災害医療」の手法が求められます。日本災害医学会も、災害医療の専門家集団として、COVID-19と戦って参りました。

令和2年1月30日、当時の安倍首相が武漢からのチャーター便の帰国者対応にDMATを活用すると発言され、急遽DMATが対応することになりました。その後2月8日からはダイアモンドプリンセス号にもDMAT（延べ852人日）が派遣されました。当時はこの事象は「災害である」との認識はありませんでしたが、実際には災害医療としての対応が展開されました。すなわち、トリアージの手法を用いて「緊急性の高い患者を横浜市内の救命救急センターへ、呼吸器症状のある患者を神奈川県内の医療機関へ、発熱だけで症状が軽い患者を県外（大阪～宮城）の医療施設へ収容するという選別と搬送調整・搬送手段確保」が展開されたわけです。船内発熱患者対応や大量の処方薬配布なども実施されました。これらの対応により、3,700人（乗客2,700, クルー1,000）が、狭い閉鎖空間での環境の中、濃厚接触者が爆発的に増加し、連日70名を超えるPCR陽性患者（計712名）が発生し、しかも高齢者が大半であり、基礎疾患を持ち常用薬を飲んでいる人が2000人と、最悪の条件が揃っていた状況下で、死亡率を1.1％（当時全国平均2％）に抑えるという奇跡的な結果となりました。

DMATは、令和2年4月15日よりクラスターが発生した施設や医療機関への支援にも派遣され、令和3年8月までに300近くの施設・医療機関に対応しています。自然災害で被害が発生した病院や施設へ支援に入る際と同じ手法が用いられました。具体的には、混乱と恐怖に陥った施設の指揮系統の整備、系統だった状況分析と関係各所との情報共有、人員不足と患者搬出の需給バランスの評価、医療提供体制の整備、個人防護具の調達などです。感染症対応ではありましたが、感染症専門家による感染管理指導では状況は改善せず、DMATの多角的評価と施設の困り事の傾聴による寄り添い型の支援が功を奏しました。

この度、厚生労働省において、「新型コロナウイルス感染症の対策を強化するため、大事故や災害が起きたときに活動する『災害派遣医療チーム（DMAT）』の任務に感染症への対応を追加する」ことを決めました。今般のCOVID-19パンデミックに対して求められた種々の緊急対応に関して、従来の自然災害対応が、その機動性、組織力、調整機能によって、有効であることが示された結果であります。今後もあらゆる健康危機管理事態（All-Hazard）に対して、活用されるべきであると考えます。

SERIES AIと医療 15

「精神疾患」という錯誤と、AIの可能性

池田　伸
Shin Ikeda
地方独立行政法人 岡山県精神科医療センター

1.　“Alpha Go”の衝撃とその後

2016年3月、“Alpha Go”と呼ばれる囲碁専用のAIが、人間のトップ棋士を破った。囲碁をプレイできるコンピュータプログラムは以前から存在したものの、実力的にはプロ棋士にほとんど歯が立たないというのがそれまでの実状であった。囲碁や将棋というゲームはルールは単純だが、起こりうる局面の数が膨大で、いかに高性能のコンピュータを用いても全ての局面を予め分析することは不可能である。関係者の間では従来、「人間の勝負勘や大局観の方がコンピュータより優れている」「コンピュータがトップ棋士を負かすことなど起こらないか、起こるとしても遙か未来のことでしかない」という認識が優勢であった。ところが、その「未来」が意外にも早く到来したのである。“Alpha Go”は、囲碁界のみならず世界的なニュースとなった。その後、“Alpha Go”をさらに大きく凌駕する“AlphaZero”が登場するに至り、囲碁、将棋、チェスといったボードゲームにおけるAIと人間との強さの格付けは、圧倒的な力の差をもって決着した。

“Alpha Go”の一件は、それまで単純な計算や記憶は得意でも複雑な判断や予測は不得手であるとされてきたコンピュータの能力が、新たな次元に到達しつつあるということを示す象徴的な出来事であった。そしてその後現在に至るまで、社会のおよそあらゆる分野においてAIの導入が活発に試みられている。医療はその主領域の一つであり、特に画像診断などの分野を中心としてAI活用が進みつつある。精神科においても多くのAI関連研究が試行されており、本稿の目的はそれに触れることであるが、その前に、精神医学が抱えている特有の事情について触れておかねばならない。

2.　「精神疾患」は実在するか？

精神科医療の現場では、医師が患者と面接し、そこから得られる言語的な情報のみを基に何らかの診断を下さざるを得ないことが多い。当然ながらその診断は当該医師の主観に左右される部分が大きい。そのためこの方法では、同一患者を複数の医師が診察した場合に診断結果が一致しないということが多々ある。また同一の医師が同一の患者を診察する場合でさえ、時間経過とともに診断名が変転していくようなことも珍しくない。ひとことで言えば、精神科における診断は常に「あやふや」である。

またそもそも、精神科における主要な診断概念（統合失調症、うつ病、自閉症など）のほとんどはその病態生理が不明であり、したがって診断の根拠となる客観的な指標（画像所見や検査値など）も存在しない。これらの診断概念は安易に「精神疾患」と呼ばれることが多いのだが、本来ある病的事象が「疾患」と呼ばれるためには、少なくともその病因や病態が明らかでなければならず、その意味で、いわゆる「精神疾患」は、厳密には「疾患」たる条件を備えていないといえる。

例えば、いま「A」と呼ばれている「精神疾患」の実体は、表現型の類似した複数の未知の疾患「B」「C」「D」の寄せ集めなのかも知れない。逆に、いま別々の「精神疾患」とみなされている「E」「F」「G」が、実は同一の疾患「H」であるということもありうる。実際、近年の遺伝子研究等の進展により、従来別個の「疾患」として扱われてきた「統合失調症」「うつ病」「自閉症」などの各診断概念が、実は互いに境界不明瞭なものである可能性が明らかになりつつある[1]。さらには、精神病性障害や発達障害において「スペクトラム（連続体）」という用語が頻用されつつあることから窺えるように、一部の診断にあっては「異常（患者）」と「正常（非患者）」の区別さえはっきりしなくなってきている[2]。精神科診療の現場において、同じ診断名でありながら患者1人1人の症状、治療反応、予後がいかに多様であるかは、臨床医であれば誰でも実感していることである。

こうした事柄を的確に認識している医師や研究者は、不用意に「精神疾患」という言葉を用いず、「精神障害」、「精神科診断」、あるいは「いわゆる精神疾患」というように慎重な表現を選んで用いることが

多い。その一方、さほどの考慮なしに、あたかも実在する疾患であるかのように診断名が用いられていることも依然として少なくない。

3. 精神科医のとるべき態度とは？

このように、ただでさえ客観性に乏しい「精神疾患」の諸概念に対し、遺伝子研究などからその妥当性や意義に関して更なる疑念が呈されているのが精神医学の現状である。一方、歴史的な視点で見た場合、統合失調症を初めとする種々の「精神疾患」は、精神医学の存立を支える骨格となってきた諸概念であり、現代の大多数の精神科医にとって、抜きがたい思考習慣の一部となっている。

それでも、「精神疾患」概念の抱える課題が明らかである以上、それに気づいた者がとるべき最も誠実かつ論理的な態度は、「既存の診断概念を用いることは一旦中止する」というものではなかろうか。しかしそれは、慣れ親しんだ認知様式を根本から構築し直すという、非常に大きな知的コストのかかる、困難な作業を必然的に伴うこととなる。多くの精神科医や研究者にとってそれは容易な選択ではない。結果として、心のどこかに違和感を抱きながらも、旧来の慣習に沿った、あやふやな診断概念に頼った診療や研究が漫然と続くことになる。精神科医といえども、現状維持バイアスや同調バイアスから自由ではない。

4. 精神科におけるAI研究の現状

こうした状況を変える原動力となりうる技術の一つが、AIである。AIを適切に用いることで、先入観やバイアスを排除した新たな科学的知見を得たり、それらに基づいた革新的な診断体系を構築したりすることが可能になる――少なくとも、その見込みがある――からである。

すでに、精神科領域においても多くのAI関連の研究がなされている。PubMedで精神科に関連するAI研究を検索すると、ヒットする論文数が年々顕著に増加していることが確認できる（図1）。

各研究の対象や手法は様々であるが、研究の目的という観点から分類した場合、①診断、治療効果、副作用など、診療上の予測精度の向上を目指すもの、②精神障害の病因・病態の解明に寄与しようとするもの、③新しい検査法や治療法の開発を目指すもの、のいずれかに概ね該当する。

研究対象としては、うつ病、統合失調症、認知症、発達障害、依存症、PTSDといった、精神科における主要な診断概念がほぼ網羅されている。また、自殺の予防や予測に関する研究が比較的多いのも特徴である。

研究デザインも様々であるが、機械学習を用いて何らかの臨床データ（画像やゲノム情報など）の分析を試みるものをよく見かける。機械学習の手法は数年前まではサポートベクターマシンが主流であったが、最近は深層学習が優勢になっている。また、患者の発話内容を重視するという精神科的特性を反映して、自然言語処理を用いた研究も多く見られる。

5. AI研究の課題　ー「精神疾患」の呪縛ー

このように多くのAI研究がなされている一方で、精神科の診療現場に何らかのインパクトをもたらす、いわば「使える」AI研究が登場したかといえば、筆者の知る限り、今のところその答えは「否」である。もちろん、今後画期的な研究が現れる可能性が無くはないが、筆者はあまり楽観的な見通しを持っていない。なぜなら、大部分の研究では、AIという新しい手法を用

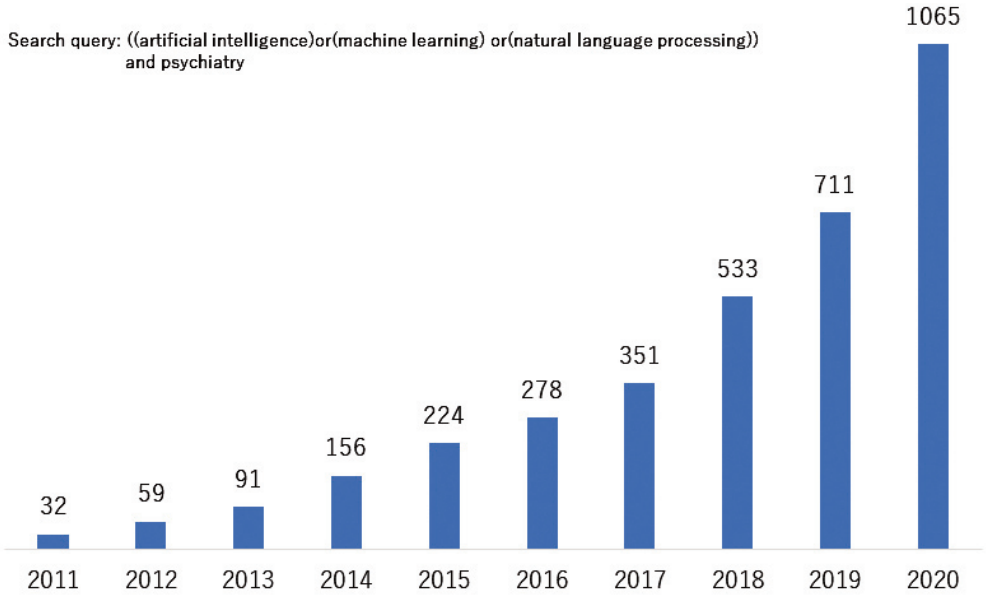


図1　AIを用いた精神科領域の研究論文数

いている一方で、既存の診断概念をそのまま無反省に用いているからである。いくらAI・機械学習という有力なツールを用いても、あやふやな前提からはあやふやな結論しか出てこないのは当然のことである。

前述したように、統合失調症、うつ病、自閉症といった、精神医学における伝統的「疾患」は、その概念の成り立ちが非常に曖昧で、科学的検証に用いるには不適切な代物である。それらにしがみついている限り、精神医学の進歩も変革もないだろう。

6. 新しい研究分野 ー計算機科学と精神医学との融合

最後に、今後の発展が期待される新しい研究分野に触れておきたい。コンピュータ科学の進歩に伴い、ヒトの精神現象それ自体をコンピュータ上で模倣したり再現したりする試みが可能になりつつある。ここでは“Affective Computing”と“計算論的精神医学”の2分野を紹介する。

Affective Computing

ひとことで言えば、コンピュータシステムに「感情」の機能を持たせようとする研究分野である。Gratchによれば、ここでいう感情‘affect’には、一時的な情動である‘emotion’、持続的な感情状態である‘mood’、一定程度固定化された性格特性である‘personality trait’のいずれもが含まれるという。人間の精神現象についてしばしば「理性と感情」というような言い回しが用いられるが、AI（＝Artificial Intelligent）研究といえば、その言葉が示すとおり知的課題処理の方に主眼が置かれており、感情機能についてはあまり重視されてこなかった面がある。ヒトの精神について探求し、コンピュータで再現しようとするならば感情に関する研究はむしろ必須であるといえよう。

Affective Computingという用語は1997年にPicardによって考案されたとされるが、その研究内容から、コンピュータ科学、心理学、神経科学、哲学、芸術、さらには産業まで、広範な領域を統合する学際的研究の様相を呈しつつある。現在までのところ人間の感情状態をコンピュータに認識させようとする研究が多く見られるが、今後は感情という心的機能のモデル化や予測、人間を模したロボットやキャラクタの創出といった、より高度なチャレンジが視野に入ってくると考えられている。研究分野として、これからの発展性と重要性に疑いの余地はない[3]。

計算論的精神医学（Computational Psychiatry）

数理的モデルを用いて精神症状・精神障害を理解しようとする研究手法である。その名の通り、精神医学の一分野と位置づけることができる。現在までの所、ニューラルネットワーク、強化学習、ベイズ推論等を方法論的基盤として、統合失調症、気分障害、自閉症、強迫性障害、PTSDなどの計算モデルが提案されている[4]。Affective Computingとの違いの一つは、あくまでも精神医学の一分野であるため、精神現象の総体ではなく、精神科的な症状や病態に研究ターゲットを絞っているという点にあるといえるだろう。

“Affective Computing”も“計算論的精神医学”も、ヒトの精神機能をコンピュータ上で再現・分析しようとするものであるという点は共通している。それぞれコンピュータ科学、精神医学の一分野でありつつ、互いに密接に関連し合う領域であると言えるだろう（図2）。

ただ「計算論的精神医学」について言えば、その個々の研究に目を向けてみると、上述したように、研究手法としての目新しさはあっても、旧来の疾患概念に依然として拘泥しているものが多い。「精神医学」の一分野である以上、やはり「精神疾患」の呪縛から解放されてはいないようである。

今後、ヒトの精神現象について画期的な研究成果がもたらされるとすれば、それはおそらくそうした呪縛とは無縁な、自由な発想が可能な領域からであろうと筆者は期待している。

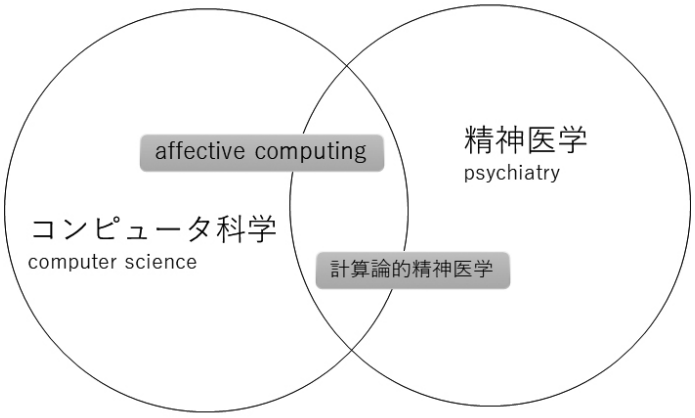


図2　概念図

文献

1) Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium: Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis, Lancet 381(9875): 1371-1379, 2013
2) 高橋三郎、大野裕: DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル、医学書院, 2014
3) Gratch J: The Field of Affective Computing. An Interdisciplinary Perspective. 人工知能学会誌 vol36. No1. 4-11, 2021
4) 国里愛彦、片平健太郎、沖村宰、山下祐一: 計算論的精神医学ー情報処理過程から読み解く精神障害、勁草書房, 2019

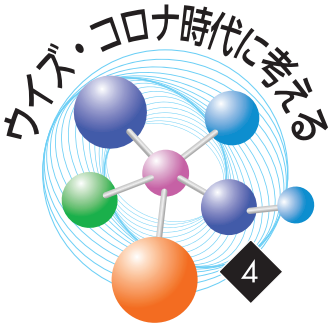
池田　伸
Shin Ikeda

Profile

地方独立行政法人 岡山県精神科医療センター

略歴

1994 年	東京大学文学部卒業
1994 年～1998 年	株式会社セガ・エンタープライゼス
1999 年～2000 年	岩倉法律事務所
2007 年	新潟大学医学部卒業
2013 年より現職	



ウイズコロナ時代における大規模催事医療対応

佐々木 淳一
Junichi Sasaki
慶應義塾大学医学部救急医学 教授

1. はじめに

東京2020オリンピック・パラリンピック競技大会（東京2020大会）は、世界中を震撼させたCOVID-19パンデミックの影響により、開催1年延期、無観客開催となり、第32回オリンピック競技大会として2021年7月23日の開会式から8月8日の閉会式まで、第16回パラリンピック競技大会として同年8月24日の開会式から9月5日の閉会式まで開催されました。8月8日のオリンピック大会閉会式と8月24日のパラリンピック大会開会式の間隙を縫ったように本邦におけるCOVID-19パンデミックは第5波を迎え、首都東京も感染者数が過去最多を記録する日が続いたことは記憶に新しいところです。また、1世紀前のスペインインフルエンザ（スペイン風邪）のごとく多くの人命が失われ、社会が混乱し、次の国際問題の遠因ともなり得るという事態が、現代においても本当に起こり得るということを、皆様も実感されているのではないでしょうか。私たちの行った感染対策の多くが、100年前のスペインインフルエンザの時代に行われたことと大きく変わらなかったことにも、改めて考えるさせられるところがあります。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックのような新興感染症への対応は、1世紀を経てもそうそう変わるものではありませんでした。このように、東京2020大会のような現代の国際的大規模催事（イベント）であっても、今回のCOVID-19パンデミックのような新興感染症により大きな影響を受けることが証明されたと言えます。

東京2020組織委員会、国際オリンピック委員会（IOC）、国際パラリンピック委員会（IPC）は、東京2020大会に参加する各ステークホルダー（関係者）向けにプレイブック（ルールブック）を公表しました[1]、この公式プレイブックのアスリート・チーム役員向けのものでは、大会期間中に外界との接触を断つ”バブル”形式をとることで、感染リスクを最小限に抑える努力が示されていたことは、皆様も記憶されていると思います。このような特定のステークホルダーに対する感染対策を、例えば催事に入場する市民レベルにまで適応することはできません。

本稿では、東京2020大会の主会場であるオリンピックスタジアム（新国立競技場）で、我々の医療チームが行った医療対応について紹介し、ウイズコロナ時代における国際的大規模催事医療対応について、考えてみたいと思います。“喉元過ぎれば熱さを忘れる”とならぬように、今後は新興・再興感染症への危機対応を常に想定しておくことが、国際的大規模催事の計画立案時より必須になってくると考えています。

2. マスギャザリング

催事（イベント）、特に大規模催事に関する案件を考える場合、マスギャザリング（mass-gathering）という用語を見かけることが多いと思います。従前より「群衆」が邦訳に充てられ、近年では「集団形成」の表記も散見されます。マスギャザリングとは、「一定期間、限定された地域において、同一目的で集合した多人数の集団」〔第12回日本集団災害医学会総会シンポジウム（2007年、名古屋）〕を指し、オリンピック競技大会や国民体育大会などの大規模な総合競技大会、市民参加型の大規模マラソン大会、コンサート、大規模花火大会などが該当すると言われています。人数による定義は25,000人以上[2]とするもの、1,000人以上[3]とするものなど様々ですが、世界保健機構（World Health Organization；WHO）によると「一定期間に特定の場所に特定の目的で集まった一定数（1,000～25,000人）以上の集団」と定義されています[4]。世界最大規模のマスギャザリングは「メッカの巡礼」と言われていますが、その規模は数百万人とも言われています。近年では、「環境や場所に係わる問題によってアクセスが制限された結果、緊急時の対応が遅れる可能性のある状態」として、広義にマスギャザリングは定義されるようになり、大都市の交通機関（地下鉄など）、巨大商業施設、空港、客船における多人数の集団が該当するとされるようになりました[5]。

3. 大規模催事医療対応の基本的考え方

マスギャザリングという状況が、医療体制にどのようなリスクをもたらすのかを考えることが、大規模催事医療対応の基本的考え方となります。マスギャザリングは、当該地域の一時的な人口増加により傷病者の発生数が増加し、これにより救急需要の増加をもたら

し、通常の救急システムの運用に負荷を与えることになります。限局した地域の中に多くの人が集合した結果、いくつかの要因によって多数傷病者や重症傷病者が地域内に発生することが報告され、傷病者の搬出遅延も起きることになります。このような視点で、大規模催事における医療対応を考えると、日常の医療体制堅持、マスギャザリングに伴う医療需要対応、特殊事案発生に伴う医療需要対応の3つに集約されると考えられます（表1）[6]。

催事（イベント）に直接関連する傷病の多くは軽症例と言われていますが、時に重症例が散見されます。群衆規模・密度、気象条件や会場内空調条件（高温、低温、多湿など）、催事の種類・期間、会場へのアクセス、公衆衛生設備、興奮度・熱狂度、飲酒、ドラッグ（海外報告）などが傷病発生の危険因子、地域救急医療体制へのアクセス制限と会場内の医療体制の不備が重症化の危険因子とされています（表2）。

4. 救急医療、災害医療とも異なる催事医療（Event Medicine）

ここまで述べましたように、マスギャザリング時あるいは大規模催事の医療対応は、救急医療、災害医療の何れとも異なります、むしろ両者の視点から行われる必要があり、欧米を中心に催事医療（Event Medicine）と呼ばれています。今回の東京2020大会など、大規模会場におけるイベント時の医療対応は、表3に示す点に留意した会場内完結型の医療提供を行えることを理想としています。すなわち、直近医療機関を疲弊させずに、適切な患者に、適切なタイミングで、適切な医療を提供することが、大規模催事医療対応の目標となります。会場内で医療者（医師and/or看護師）により、医療需要の必要性、緊急性について判断（いわゆるトリアージ）を行い、会場内で完結できるものは完結することを原則とします。但し、救命対応は速やかに直近医療機関への連携・搬送が重要となり、これは救命率・社会復帰率の向上に繋がることになります。

我々は、ロンドン五輪の主要会場の1つであったWembly National Stadiumで実践された「ICEM；Immediate Care in Emergency Medicine（大規模競技会場におけるイベント時医療対応）」（表4）を参考に、オリンピックスタジアム（新国立競技場）に適応させたオリジナル版を開発し、オリンピックスタジアム会場内医療対応に導入しました。これにより、ファーストレスポンダー（市民ボランティア）も含めて、決められた指揮命令系統に従い、専門家集団として高度に組織化された医療チームによるサービスを提供することができました。このICEMに基づく救急医療対応の実施は、本邦においては初の試みでした。

表1　大規模催事医療対応における三本柱(5)

1. 日常の医療体制を堅持すること
2. マスギャザリングに伴う医療需要に対応すること
3. テロやNBCRE*事案発生に伴う医療需要に対応すること
〔NBCRE*：N(核)・B(生物剤)・C(化学剤)・R(放射性. 物質)・E(爆発物)〕

表2　マスギャザリングの危険因子

1. 催事の特性

群衆規模・密度、年齢・性別の偏り、催事の種類・期間、会場へのアクセス、公衆衛生設備、興奮度・熱狂度、飲酒、ドラッグ（海外報告）　など

2. 環境因子

温度、湿度、日差しの有無　など

3. その他

テロによる同時多数傷病者発生（mass casualty incident；MCI）　など

表3　大規模催事医療対応としての会場内完結型の医療提供

1. 計画された大規模イベントにおいて、確立した指揮命令系統に基づき、全ての救急患者対応を行う
2. 多数傷病者事案（mass casualty incident；MCI）などの非常時に対応可能な体制を構築する
3. 会場周辺の医療機関に負荷をかけない

表4　ロンドン Wembly National Stadium で行われている Immediate Care in Event Medicine（ICEM）の要点

現　場	数万人規模のイベント会場
患　者	若年健常集団に発生する多数外傷・内因性傷病者
対　象	一般人、救命士、看護師、医師
講　師	スタジアム専属の医師、看護師
役　割	一般人、救命士、看護師、医師という複数の役割
目　的	1. 可能なら会場内で医療を完結させ、医療資源を枯渇させない 2. 適切・迅速に高次医療機関へ転送する

5. 大規模催事と感染症

オリンピック競技大会は、典型的な国際的大規模催事によるマスギャザリングです。様々な国・地域から人種や文化を超えて多くの人が集まり、近接して時間を共有することから、感染症の伝搬が起こりやすい状況になります。近年でも、2010年バンクーバーオリンピックでの麻疹のアウトブレイク、2018年平昌冬季オリンピックでのノロウイルスのアウトブレイクなど多くの報告例がありますが、大会が感染症を増幅させるという明確なエビデンスはありません。COVID-19パンデミック前の状況で、普段から患者数が多い疾患のうち、特に増加する可能性のある疾患としてインフルエンザ、感染性胃腸炎、結核、水痘などが挙げられています。また、普段の患者数が中等度のもので増加のリスクがあるものとして風疹、麻疹、デング熱、細菌性赤痢などが挙げられています。一方、普段患者数が少ないが増加または発生のリスクの高いものとして侵襲性髄膜炎菌感染症、チクングニア熱が、また発生した場合、国際的に注目されやすい疾患として中東呼吸器症候群（Middle East Respiratory Syndrome；MERS）や鳥インフルエンザなどが挙げられています[7]。

6. COVID-19パンデミックと大規模催事

WHO および Centers for Disease Control and Prevention（CDC）において、大規模催事では発熱者を含む体調不良者は速やかに帰宅させることが明示されています[8, 9]。その際、一時的に隔離する場所を会場内に設定すること、地域の医療機関・保健所と連携し診察を行う場所を設定すること、搬送には公共交通機関を使用しないことなども明示されています。競技会場内の発熱者およびCOVID-19症状を呈する体調不良者、および心肺停止患者は、全てCOVID-19擬似症傷病者として対応する必要があり、今回の東京2020大会でもこの方針を適応していました。この方針に沿ったCOVID-19擬似症傷病者に接触する医療従事者の基本的な個人用防護具（personal protective equipment；PPE）は、サージカルマスク、手袋、ガウン、ゴーグルまたはフェイスシールド、キャップ、そして手指消毒となっています[10]。COVID-19が否定的な傷病者への対応では、サージカルマスク、手袋、そしてガウンの着用が基本的なPPEとなります[11]。さらに、WHOによる大規模催事に関するQ&Aにおいて、催事主催者がCOVID-19の検査を行うことは明確に否定されています[8]。元来、体調不良者は催事に参加させるべきではなく、競技会場からの速やかな退出、および医療機関受診が求められ、それはCOVID-19の検査結果に左右されるものではないという見解といえます。検査が実施されるのは地域の医療機関であり、そのために競技会場と医療機関の密な連携が求められることになります。

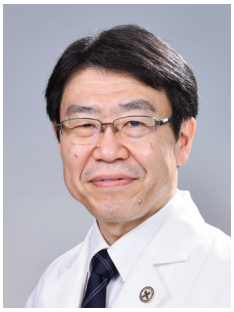
7. おわりに

催事医療対応は、欧米では催事医療（Event Medicine）というカテゴリーで体系化が進んでいますが、本邦においてはまだ暗中模索の部分も多数あるというのが現状です。COVID-19パンデミックの状況下で開催された今回の東京2020大会で、我々はウイズコロナ時代における国際的大規模催事医療対応について、多くのことを学ぶ事ができました。これまでのラグビーワールドカップをはじめとした国際的スポーツ大会などでの経験も活かし、2025年に予定されている大阪万博にも向けて、新興・再興感染症も含めた感染症対応にも十分に留意をした実効性のある大規模催事医療対応を，関係機関が緊密に連携をして準備すべきであると考えます。

参考文献

1)　アスリート・チーム役員公式プレイブック（第3版），2021年6月
https://www.paralympic.org/sites/default/files/2021-06/The%20Playbook%20-%20Athletes%20and%20Officials%20-%20June%202021%20(JP).pdf
（2021年11月閲覧）

2) Milsten AM, Maguire BJ, Bissell RA, Seaman KG. Mass-gathering medical care: a review of the literature. Prehosp Disaster Med. 2002; 17: 151-162.
3) De Lorenzo RA. Mass gathering medicine: a review. Prehosp Disaster Med. 1997; 12: 68-72.
4) World Health Organization：Public health for mass gatherings: key considerations. https://www.who.int/ihr/publications/WHO_HSE_GCR_2015.5/en/（2021年11月閲覧）
5) Arbon P. The development of conceptual models for mass-gathering health. Prehosp Disaster Med. 2004; 19: 208-212.
6) 大規模イベント医療・救護ガイドブック，へるす出版，東京，2019年
7) 和田耕治，西塚至，竹下望，他：東京2020オリンピック・パラリンピック競技大会に関与する自治体における感染症対策のためのリスク評価. 日医雑誌 2016；145：1459～1468.
8) World Health Organization. Q&A: Mass gatherings and COVID-19. 2020. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-on-mass-gatherings-and-covid-19（2021年11月閲覧）
9) Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance: Get Your Mass Gatherings or Large Community Events Ready for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020.https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/Mass-Gatherings-Document_FINAL.pdf（2021年11月閲覧）
10) World Health Organization. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease (COVID-19) and considerations during severe shortages. 2020. https://www.who.int/publications/i/item/rational-use-of-personal-protective-equipment-for-coronavirus-disease-(covid-19)-and-considerations-during-severe-shortages（2021年11月閲覧）
11) World Health Organization. Standard precautions in health care. 2007. https://www.who.int/docs/default-source/documents/health-topics/standard-precautions-in-health-care.pdf（2021年11月閲覧）



佐々木 淳一
Junichi Sasaki

Profile

慶應義塾大学医学部救急医学 教授

略歴

1989 年慶應義塾大学医学部卒業。慶應義塾大学医学部・救急部助手、済生会宇都宮病院救急診療科、済生会神奈川県病院救急部などを経て、2006 年東北大学大学院・講師（医学系研究科救急医学分野）・東北大学病院高度救命救急センター・副部長、2010 年慶應義塾大学専任講師（医学部救急医学）。2016 年より、慶應義塾大学教授（医学部救急医学）・慶應義塾大学病院救急科・診療科部長。2021 年より、慶應義塾大学病院副病院長。日本救急医学会 指導医・救急科専門医、社会医学系専門医協会 社会医学系指導医・専門医。日本救急医学会、日本熱傷学会、日本Shock学会、 日本化学療法学会、日本外科感染症学会、日本救命医療学会、日本組織移植学会、日本臨床医学リスクマネジメント学会 理事。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）専門委員。

効果推定値から益と害の評価へ

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

医療における介入の効果はさまざまなアウトカムに対する影響が標本集団で測定され、測定結果から、効果の大きさが、効果推定値Effect estimateとして示される。効果推定値は各研究あるいはそれらのメタアナリシスによって得られる効果の大きさを表す値で、パラメータとして直接測定できないため、標本集団の研究結果から統計学的に推定される値である。推定値であるから、不確実性を伴っており、その値の不確実性は、頻度論派統計学の場合は95%信頼区間Confidence Interval、ベイジアン統計学の場合は、95%確信区間Credible Intervalとして統計学的に計算された値で表される。実際の研究結果として得られる効果推定値はバイアス、非直接性による影響を受け、真の値から偏っている可能性がある。

効果推定値はアウトカムの特性と目的により、異なる効果指標Effect measureを用いて表される。連続変数として測定されるアウトカム、例えば入院日数のような、場合は、平均値差Mean Difference, MD、あるいは標準化平均値差Standardized Mean Difference, SMDが用いられる。アウトカムが二値変数Dichotomous variableとして測定される場合、例えば治癒／非治癒のような場合は、リスク比Risk Ratio, RR、オッズ比Odds Ratio, OR、リスク差Risk Difference, RDなどが用いられ、生存分析が適用される場合は、ハザード比Hazard Ratio, HRが用いられる。ハザード率Hazard Rateは単位時間当たりのイベント率から、-ln(1- イベント率)で計算され、その介入群と対照群のハザード率の比がハザード比である[1]。RDは絶対効果減少Absolute Risk Reduction, ARR（あるいは率差Rate Difference, RD）とも呼ばれる。また、同じ研究データから異なる効果指標の値を計算することができる（図1）。

これらさまざまなタイプの効果推定値は典型的にはランダム化比較試験で、介入と対照をペア比較することで、算出される。すなわち、対照と比較した介入の相対的な効果の大きさを表す。相対的な効果の大きさという点では、絶対リスク減少あるいはリスク差の場合でも同じである。上記の効果指標はすべてペア比較を前提としている。

[1] lnは自然対数

	アウトカム＋	アウトカム－	計
介入群	r_t	$n_t - r_t$	n_t
対照群	r_c	$n_c - r_c$	n_c

リスク差 Risk Difference (RD)
絶対リスク減少 Absolute Risk Reduction (ARR)
率差 Rate Difference (RD)

$RD = r_t/n_t - r_c/n_c$　　**介入群の絶対リスク － 対照群の絶対リスク**

リスク比 Risk Ratio (RR)

$RR = (r_t/n_t)/(r_c/n_c)$　　**介入群の絶対リスク / 対照群の絶対リスク**

オッズ比 Odds Ratio (OR)

$OR = [r_t/(n_t - r_t)]/[(r_c/(n_c - r_c)]$　　**介入群のオッズ/ 対照群のオッズ**

図1　二値変数アウトカムの場合の効果指標。n、rは人数

ひとつのアウトカムに対する介入の効果を示そうとする場合、これらの効果指標のいずれかを用いれば十分と言える。メタアナリシスで統合する場合も、これらの効果指標が用いられる。そのため、介入の効果の証明＝ランダム化比較試験＋リスク比あるいはその他の効果指標といった図式が多くの人の知識に刻み込まれているように思われる。一つのアウトカムに対する効果が真の効果なのか、偶然の偏りなのか、バイアスの効果なのか、すなわちエビデンスの確実性を議論するのであれば、それぞれの特徴に留意すれば、どの効果指標を用いても可能であろう。

対照群、介入群それぞれの単一群におけるイベント率Event rate、すなわちアウトカム生起率は絶対リスクAbsolute Riskと呼ばれる。連続変数アウトカムの場合は、絶対リスクは平均値として表される。本シリーズの第52回「Rパッケージgemtc[1]とpcnetmeta[2]によるネットワークメタアナリシス」で述べたように、アームベースモデルArm-based model[3]を用いるメタアナリシス/ネットワークメタアナリシスでは、複数の研究からこの絶対リスクの統合値を算出し、その後、リスク差、リスク比、平均値差などの相対効果指標を算出する。pcnetmetaはアームベースモデルを用いるネットワークメタアナリシスのためのRパッケージである。従来のメタアナリシス/ネットワークメタアナリシスはコントラストベースモデル[4]を用い、最初からペア比較で求められるこれら相対効果指標の値を統合する。ひとつのアウトカムに対する介入の効果を証明することが目的の場合は、どのタイプの効果指標を用いても目的を達成することができる。

一方、相対効果の指標で、介入によって得られる益と害の大きさとバランス＝正味の益Net benefitを、評価するのは不可能である。益と害の大きさという表現は、望ましい効果と望ましくない効果の大きさと同じ意味である。また、益と害のバランス、あるいは、望ましい効果と望ましくない効果のバランスという表現は、正味の益と同義である。U.S. Preventive Services Task Force（USPSTF）米国予防医療専門委員会は2007年から正味の益の概念を用いて、推奨作成を行っている[5]。正味の益の大きさとその確実性の評価は診療ガイドラインの推奨作成において重要である[6]。正味の益の評価には複数の益とアウトカムと複数の害のアウトカムに対する介入の効果を統合する必要があり、アウトカムがひとつの場合と同じアプローチを適用することはできない。多基準決断分析Multi-Criteria Decision Analysis、MCDAの考え方が必要になる[7]。

複数のアウトカムに対する効果を分析する一つの例

まず、アウトカムの内容が、有害事象なのか、有益事象なのかも明確にする必要がある。有害事象の場合は、イベント率が低下する方が望ましい効果であり、益となり、イベント率が増加するのは害となる。一方、有益事象の場合は、イベント率が増加する方が望ましい効果であり、益となり、イベント率が減少するのは害となる。その上で、正味の益を分析することになる。

図2に示す例で解説する。なお、この例は解説用に作成した架空の例である。

この例では、介入がA、B、C3つあり、アウトカムは5つある。5つのアウトカムの内、益のアウトカムは2つあり、益のアウトカム1は有害事象がアウトカムとして測定されている。すなわち、アウトカムの内容すなわち測定されるアウトカムは、有害事象であり、イベント

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
1	**益と害のバランス**																
2	**正味の益の評価**	**：3つの介入5つのアウトカム**										対照がC、$(r_A/n_A)/(r_C/n_C)$			対照がC、$r_A/n_A-r_C/n_C$		
3		介入	A		B		C		Absolute Risk			RR			RD		
4		アウトカムの内容	分母n_A	分子r_A	分母n_B	分子r_B	分母n_C	分子r_C	A	B	C	A vs C	A vs B	B vs C	A vs C	A vs B	B vs C
5	益のアウトカム1	有害事象	100	10	100	12	100	20	0.1	0.12	0.2	0.5	0.83333	0.6	-0.1	-0.02	-0.08
6	益のアウトカム2	有益事象	100	20	100	15	100	10	0.2	0.15	0.1	2	1.33333	1.5	0.1	0.05	0.05
7	害のアウトカム1	有害事象	100	4	100	2	100	1	0.04	0.02	0.01	4	2	2	0.03	0.02	0.01
8	害のアウトカム2	有害事象	100	3	100	3	100	1	0.03	0.03	0.01	3	1	3	0.02	0	0.02
9	害のアウトカム3	有害事象	100	8	100	2	100	5	0.08	0.02	0.05	1.6	4	0.4	0.03	0.06	-0.03

R	S	T	U	V	W	X	Y	Z
				アウトカムの相対的重要性				
Absolute Riskによる順位	RRによる順位	RDによる順位	益・害の方向	アウトカムの重要性例1	例1標準化	アウトカムの重要性例2	例2標準化	エビデンスの確実性
A>B>C	A>B>C	A>B>C	-1	1	0.4	100	0.465116	A
A>B>C	A>B>C	A>B>C	1	0.5	0.2	30	0.139535	B
C>B>A	C>B>A	C>B>A	-1	0.5	0.2	70	0.325581	C
C>B=A	C>B=A	C>B=A	-1	0.5	0.2	10	0.046512	D
B>C>A	B>C>A	B>C>A	-1	0	0	5	0.023256	D

図2　3つの介入を5つのアウトカムで比較する例
列AからQを上段に、その右側に続く列RからZを下段に示す。絶対リスクAbsolute Risk、RR Risk Ratioリスク比、RD Risk Differenceリスク差。セルI5：=D5/C5; セルJ5：=F5/E5; セルK5: =H5/G5を入力し、6〜9行目にコピー・張り付けてある。セルL5：=(H5/G5)/(D5/C5); セルM5: =(H5/G5)/(F5/E5); セルN5: =(F5/E5)/(H5/G5)を入力し、6〜9行目にコピー・張り付けしてある。セルO5: =H5/G5-D5/C5; セルP5: =H5/G5-F5/E5; セルQ5: =F5/E5-H5/G5を入力し、6〜9行目にコピー・張り付けしてある。セルW5：=V5/SUM(V$5:V$9)を入力し、列Wの6〜9行目までコピー・貼り付けしてある。セルY5: =X5/SUM(X$5:X$9)を入力してあり、列Yの6〜9行目にコピー・貼り付けしてある。また、列ZにはGRADEアプローチによるエビデンスの確実性をABCDの4段階で入力してある。

率が低下することが望ましい効果であり、益となる。

益のアウトカム2は有益事象がアウトカムとして測定されている。すなわち、アウトカムの内容は、有益事象であり、イベント率が増加することが望ましい効果であり、益となる。

害のアウトカム1、2、3は、いずれも有害事象がアウトカムとして測定されている。したがって、イベント率が増加することが望ましくない効果であり、害となる。

これらアウトカムの内容に対応して、測定されたアウトカムが有害事象の場合は、-1、有益事象の場合は1を列Uの行5〜9のセルに入力する。また、今回は扱わないが、連続変数の場合も、値が大きい方が望ましい効果の場合は1、値が小さい方が望ましい場合は、-1を設定する。

図2のデータでは、列C〜Hの行5〜9に、介入A、B、C各群の分母＝症例数と分子＝アウトカムが生起した症例数を入力してある。わかりやすくするため、各群100症例でアウトカムが生起した症例数を入力してある。なお、これらの人数のデータは任意の値を用いることが可能である。

これら分母、分子の人数のデータから絶対リスクAbsolute Risk、RR Risk Ratioリスク比、RD Risk Differenceリスク差を計算し、列I〜Q、行5〜9に入力してある。A vs Cという場合は、右側のC群が対照で左側のA群が介入群として、RR、RDを計算している。

さて、このデータから正味の益が一番大きい介入がどれか判断することは可能であろうか？列R、S、Tにそれぞれのアウトカムに対する効果の望ましさの順にABCを並べてみた。アウトカムごとに順位が異なり、いわゆるトレードオフがある。益のアウトカム1、2を見るとA>B>Cの順でAが最も望ましい介入といえるが、害のアウトカム1、2ではC>B>Aの順でAは最も望ましくない介入になり、害のアウトカム3ではB>C>Aの順でやはりAは最も望ましくない介入になる。益のことだけを考慮して決めれば、Aを推奨すべきであるが、害のアウトカムも考慮して、5つのアウトカム全体で考えると、Aを推奨することには確信を持てない。さらに、RRあるいはRDからそれぞれのアウトカムに対する効果の大きさを考慮して、益に対する効果が害に対する効果を十分上回るかどうかについても、確信を持つことが難しい。すなわち、正味の益Net benefitに対する確信の程度が決めがたいということになる。

害のアウトカム3、4に対するエビデンスの確実性はいずれもDなので、これら2つのアウトカムに対する効果は無視して残り3つのアウトカムに対する効果だけで推奨を決めてもいいのであろうか？これも確信を持つことは難しい。もし、これら2つのアウトカムが例えば、死亡/生存の様な重大なアウトカムの場合、無視することはできないであろう。

頻度人数で2つのアウトカムだけで考えてみる

それでは、次のような考え方で、益と害を定量的に解析してみよう。まず、介入A、B、Cのそれぞれの群で望ましいアウトカムが起きる人数を100人あたりで、計算する。そのためには、上記の列Uの行5〜9のセルの値が-1か1かに応じて、列I、J、Kの行5〜9のセルに入力されているイベント率の値をそのまま用いるか、1から引き算して用いるかを決め、その値に100を掛け算して、各アウトカムの有益事象の起きる人数を計算する。なお、ここでは、単位人数あたりのアウトカムが生起した人数を頻度人数と呼ぶことにする。

アウトカムが二値変数なので、そのアウトカムが起きるかそれ以外のアウトカムが起きるかは排他的であり、同時に二つが起きることはない。そして、測定されたアウトカムが有害事象の場合、それが起きなかった場合は、有益な事象が起きたとみなす。以下の分析では、これらを前提としている。

例えば、益のアウトカム1は有害事象で、介入A、B、Cの絶対リスクは0.1、0.12、0.2なので、有害事象が起きた人は、100人あたりでは、それぞれ10人、12人、20人となり、絶対リスクを1から引き算した値、0.9、0.88、0.8は有益事象が起きた率に相当し、その100人当たりの人数は90人、88人、80人となる。この益のアウトカム1だけから判断すると、介入Aが最も望ましく、Cが最も望ましくない介入で、A＞B＞Cの順位となる。

次に、行7の害のアウトカム1を見ると、有害事象で、介入A、B、Cの絶対リスクは0.04、0.02、0.01なので、有害事象が起きた人は、100人あたりでは、それぞれ4人、2人、1人となり、絶対リスクを1から引き算した値、0.94、0.98、0.99は有益事象が起きた率に相当し、その100人当たりの人数は96人、98人、99人となる。望ましい効果の大きさの順位は、C>B>Aとなる。また、ここではアウトカムが生起する延べ人数で比較している。

ここで、5つのアウトカムの内、益のアウトカム1と害のアウトカム1の2つのアウトカムだけで、正味の益を考えてみよう。これら2つのアウトカムに対する効果には介入A、B、Cの間でトレードオフがあるため、直感的に最善の介入を決めることは難しい。

益のアウトカム1と害のアウトカム1について、望ましい効果を得た人が1人ずついた場合にそれが同じ価値を持つと言えるかを考えてみよう。例えば、益のアウトカム1のアウトカムの内容が死亡で、害のアウトカム1のアウトカムの内容が副作用による一過性の肝障害だとすると、1人が生存できたということと、1人で肝障害が起きなかったということは同じ価値を持つとは考えられない。また、排他的な有害事象の面から考えて、1人が死亡するということと、1人で肝障害が起きるということも同じ価値を持つとは考えられない。

そこで、相対的なアウトカムの重要性を設定して、

それによって重みづけする方法が考えられる。例えば、死亡というアウトカムの重要性を1とした場合、一過性の肝障害の重要性は0.5と考えたとする。1人が生存したことの価値が1とすると、一過性の肝障害が1人に起きたことの価値は0.5とすることになる。もし、一過性の肝障害が2人で起きると、1人が死亡することと同じ価値ということになる。なお、これはあくまで、理解のための例であって、実際にこのような値を設定することが妥当という意味ではない。また、アウトカムの重要性は価値観によって決まり、importance of outcomesとvaluesという二つの表現は文脈によって使い分けられるが、同じ意味で用いられている[8, 9]。

100人単位で同じように考えると、介入Aは90×1+96×0.5=138、介入Bは88×1+98×0.5=137、介入Cは80×1+99×0.5=129.5となる。したがって、このような価値観を持つ者にとっては、A>B>Cの順で望ましい介入であると言える。益のアウトカム1だけで考えた場合と順位は変わらないが、AとBの差がわずかになった。害のアウトカム1はAで一番多かったことを反映していると考えられる。

頻度人数で5つのアウトカムで考える

さらに、5つのアウトカム全体で同じ考え方を適用して、最善の介入がどれかを分析してみよう。この方法は基本的にはGail/NCIの方法[10]と同じ考え方であり、RDではなく絶対リスクに基づいて分析を行う、MCDAの一つの方法である。後述するようにRDを用いても絶対リスクを用いても結果は同じになる。

アウトカムの重要性は標準化した値を、上記の様に有益事象の起きた人数に掛け算したうえで、合計する。アウトカムの重要性を標準化する理由は、アウトカムの重要性の値を標準化しないと、アウトカムの数によって、益・害の総和および正味の益が変動することを避けること、またアウトカムの重要性を後述するGail/NCIの方法の様に0〜1で設定する方法でも、0〜100で設定する方法でも同じ結果が得られるようにするためである（図3）。

アウトカムの相対的重要性は、図2の列Wの行5〜9のアウトカムの重要性例1の値を標準化した値を参照している。アウトカムの重要性例1は後述するGail/NCIの方法の提案に従い、非常に重要なアウトカムに1、中程度に重要なアウトカムに0.5、重要でないアウトカム（その他）に0の値を設定している（図5）。これらの値を標準化、すなわちそれぞれの値を総和で割り算した値を用いている。

その結果、図3の行19の列W、X、Yに示すように、A>B>Cの順位となった。

Gailらの提案している、感度分析用のアウトカムの重要性の値を用いた場合、すべてのアウトカムの重要性を1に設定した場合だけ、順位がB>A>Cと変動した。それ以外では、A>B>Cの順位であった。

ここまでは、有害事象をアウトカムとして測定している場合は、1からイベント率を引き算して、有益事象の起きた人数に変換し、それを基にして、正味の益を計算した。今度は、元のアウトカムに基づくデータのままで、アウトカムが有害事象の場合は、頻度人数×標準化したアウトカムの重要性の値の正負を逆にして、アウトカムが有益事象の場合は、そのままで総和を求める方法で正味の益を計算してみた（図4）。

効果の絶対リスクの値が異なるので、総和は同じ値にはならないが、A>B>Cの順位となり、同じ結果が得られる。感度分析も同様に行ったが、同じ結果で、すべてのアウトカムの重要性を1にした場合だけ、B>A>Cの順になった。群間差を見ると、図3に示す有益事象の起きた人数で計算した場合と全く同じであることがわかる。

	V	W	X	Y	Z
11	アウトカムの重要性例1による正味の益				
12		有益事象の起きた人数で計算した場合			
13		A	B	C	
14		36	35.2	32	
15		4	3	2	
16		19.2	19.6	19.8	
17		19.4	19.4	19.8	
18		0	0	0	
19	総和	78.6	77.2	73.6	
20		A vs C	A vs B	B vs C	
21	群間差	5	1.4	3.6	

図3
5つのアウトカム全体での正味の益の計算。図2の同じExcelシートで作成し、左上のセルがV11、右下のセルがY21である。セルW14：=IF($U5=1,$R$12*$I5*$W5,$R$12*(1-$I5)*$W5)；セルX14: =IF($U5=1,$R$12*$J5*$W5,$R$12*(1-$J5)*$W5)；セルY14: =IF($U5=1,$R$12*$K5*$W5,$R$12*(1-$K5)*$W5)でこれらをコピーして列WXYの行14〜18に貼り付けてある。セルW19: =SUM(W14:W18)でこれをコピーしてセルX19、Y19に貼り付けてある。セルW21: =W19-Y19；セルX21：=W19-X19；セルY21：=X19-Y19である。単位人数は100人であるが、セルR12に入力してあり、$R$12で参照している。R12の値を必要に応じて、1000あるいは10,000に変更することができる。正味の益の計算が自動で更新される。

	Q	R	S	T	U
11	アウトカムの重要性例1による正味の益				
12		100	人当たりの人数で計算した場合		
13		A	B	C	
14		-4	-4.8	-8	
15		4	3	2	
16		-0.8	-0.4	-0.2	
17		-0.6	-0.6	-0.2	
18		0	0	0	
19	総和	-1.4	-2.8	-6.4	
20		A vs C	A vs B	B vs C	
21	群間差	5	1.4	3.6	

図4
アウトカムが有害事象の場合でもイベント率を変換しないで正味の益を計算した場合。図2の同じExcelシートで作成し、左上のセルがQ11、右下のセルがT21である。セルR14：=$U5*$R$12*$I5*$W5；セルS14: =$U5*$R$12*$J5*$W5；セルT14: =$U5*$R$12*$K5*$W5でこれらをコピーして列RSTの行14〜18に貼り付けてある。セルR19: =SUM(R14:R18)でこれをコピーしてセルS19、T19に貼り付けてある。セルR21: =R19-T19；セルS21；=R19-S19；セルT21：=S19-T19である。セルR12は単位人数の値を設定する。この例では、100人としている。

これら2つのアプローチは同じ結果になることは、数学的に証明可能であるが、ここでは省略する。例えば、セルR19とセルW19の値の絶対値を合計すると、セルS19とセルX19の値の絶対値の合計と同じになり、セルT19とセルY19の値の絶対値の合計とも同じになる。

益と害の評価で絶対効果を用いる

絶対効果の大きさという場合は、リスク差または平均値差のことを言う。通常は、介入群の絶対リスク－対照群の絶対リスクとして計算される。益と害の大きさをアウトカム横断的に評価し、正味の益を分析するには、これら絶対効果の大きさを表す指標または絶対リスクの値を用いる必要がある。

定量的な益と害の評価法であるGail/NCIの方法では、RDを用いて正味の益を計算する。Gail/NCIの方法では、効果の大きさをRDで表し、RDから単位人数あたりの効果が得られる人数をアウトカムごとに計算する。単位人数として10,000人が例として用いられているが、イベント率に応じて、分かりやすい人数を設定することができる（図5）。

また、実際には単位人数を1人として、すなわちRDの値をそのまま用いても正味の益の順位は変わらない。図2の例で、RDの値をそのまま用いて、Gail/NCIの方法に準じて、正味の益を計算してみよう（図6）。

RDは介入をペア比較して得られる値なので、3つの介入であれば、3つのペアができ、3つの値が得られる。図6では、A vs C、A vs B、B vs Cと表示している。左側が介入で右側が対照である。Gail/NCIの方法ではRDにアウトカムの重要性を掛け算して総和を求めるので、ペア比較の正味の益の値から、順位を求めなければならない。介入の数が多くなると、それは労力を要する作業になる可能性がある。図6の例では、セルP14～P16でExcelのRANK（）関数を用いて、順位を求めている。その基になる値は、セルL20～N20で計算しているが、介入Cを基準とし、その正味の益が0になるように、総和の値をスライドさせてRANK（）関数で順位を求めている。

この順位は上記の100人当たりの人数で、絶対リスクに基づいて計算した場合と全く同じになる。感度分析の結果も同じであった。

益と害の評価で絶対リスクを用いる

それでは、5つのアウトカムの絶対リスクに基づいて、正味の益を計算してみよう（図7）。

この計算法でも正味の益の順位はA＞B>Cであり、感度分析の結果も同じであった。また、絶対リスクを用いて計算した正味の益の群間差すなわちA vs C、A vs B、B vs Cの値は、上記の絶対効果すなわちRDを用いて計算した正味の益と全く同じであることがわかる。

	J	K	L	M	N	O	P
11	アウトカムの重要性例1による正味の益						
12	リスク差による正味の益の計算						
13			A vs C	A vs B	B vs C	介入	順位
14	益のアウトカム1		0.04	0.008	0.032	A	1
15	益のアウトカム2		0.02	0.01	0.01	B	2
16	害のアウトカム1		-0.006	-0.004	-0.002	C	3
17	害のアウトカム2		-0.004	0	-0.004		
18	害のアウトカム3		0	0	0		
19		総和	0.05	0.014	0.036		
20			0.05	0	0.036		
21			Cを基準0として順位計算				

図6　RDの値をそのまま用いた正味の益の計算

図2の同じExcelシートで作成し、左上のセルがJ11、右下のセルがP21である。セルL14: =$U5*O5*$W5；セルM14: =$U5*P5*$W5；セルN14: =$U5*Q5*$W5でこれらを列LMNの行15～18にコピーして貼り付けてある。セルL19: =SUM(L14:L18)でこれをコピーしてセルM19、N19に貼り付けてある。セルR21: =R19-T19；セルS21；=R19-S19；セルT21：=S19-T19である。セルL20: =L19；セルM20:0；セルN20:=N19であるが、これらの値はセルP14～P16の順位を計算するために用いる。セルP14: =RANK(L20,$L$20:$N$20)；セルP15: =RANK(N20,$L$20:$N$20);セルP16: =RANK(M20,$L$20:$N$20)である。

$$I(W_1, W_2, W_3) = W_1 \sum_{x=1}^{a} N_x + W_2 \sum_{x=a+1}^{b} N_x + W_3 \sum_{x=b+1}^{c} N_x$$

$N_x = N_{xc} - N_{xi}$　　単位人数あたりのイベント数 対照群 – 介入群

W_1 Very important outcomes (life-threatening)	1	1	1	1
W_2 Moderately important outcomes (severe)	0.5	1	1	0.5
W_3 Not important outcomes (others)	0	1	0	0.25

感度分析用

$$N_{xc} = 10000\{I_x/(I_x + M_x)\}[1 - \exp\{-5(I_x + M_x)\}]$$
$$N_{xi} = 10000\{I_x/(R_xI_x + M_x)\}[1 - \exp\{-5(R_xI_x + M_x)\}]$$

対照群のアウトカムx（＝疾患x）の5年間の10000人当たりの累積イベント数をハザード率Hazard Rateから求める式。I_xはアウトカムxのハザード率、M_xは他の原因によるハザード率。

図5　Gail/NCIの方法

アウトカムの総数はc、非常に重要なアウトカム数はa、中程度に重要なアウトカム数はb-a、重要でないアウトカム数はc – b個。N_xは単位人数あたりの介入群と対照群のアウトカムxに対するイベント数の差であるが、介入群から対照群の人数を引き算しているので、アウトカムが有害な事象の場合は、正負を逆にする必要がある。また、下段にはハザード率Hazard Rateからイベント数を求める式を示す。Gail MHらの論文では、乳癌患者を対象に、タモキシフェン投与の効果を浸潤性乳癌、大腿骨頸部骨折、脳卒中、肺塞栓、深部静脈血栓など10のアウトカムを用いて益と害を解析している。

	A	B	C	D	E	F	G	H
11	アウトカムの重要性例1に基づく正味の益							
12	重みは標準化	絶対リスクによる正味の益の計算						
13				A	B	C	介入	順位
14		益のアウトカム1		-0.04	-0.048	-0.08	A	1
15		益のアウトカム2		0.04	0.03	0.02	B	2
16		害のアウトカム1		-0.008	-0.004	-0.002	C	3
17		害のアウトカム2		-0.006	-0.006	-0.002		
18		害のアウトカム3		0	0	0		
19			総和	-0.014	-0.028	-0.064		
20				A vs C	A vs B	B vs C		
21			群間差	0.05	0.014	0.036		

図7　絶対リスクに基づいて正味の益を計算した場合
図2の同じExcelシートで作成し、左上のセルがA11、右下のセルがH21である。セルD14: =$U5*I5*$W5；セルE14: =$U5*J5*$W5；セルF14: =$U5*K5*$W5で、これらを列DEFの行15～18にコピーして貼り付けてある。セルD19: =SUM(D14:D18)でこれをコピーしてセルE19、F19に貼り付けてある。セルD21: =D19-F19；セルE21: =D19-E19；セルF21：=E9-F19である。セルH14～H16は総和の値に基づいてRANK（）関数で順位を求めている。セルH14：=RANK(D$19,$D$19:$F$19)；セルH15：=RANK(E$19,$D$19:$F$19)；セルH16: =RANK(F$19,$D$19:$F$19)である。

さらに、上記の単位人数当たりの頻度人数で計算する場合と比べると、絶対リスクの値をそのまま用いる方法では、同じ結果が得られており、図7の群間差の値を単位人数である100を掛け算すると、図2、3の群間差の値と同じになることがわかる。単位人数を1000人にすると、介入Cと比較して、介入Aでは正味の益を得る人が50人多く、介入Bと比較すると介入Aは14人多くなり、介入Bは介入Cと比較して、36人多くなるということができる。

アウトカムの重要性を0～100に設定した場合

図2の列Xにアウトカムの重要性を0～100の値で入力した場合、標準化した値を列Yに計算してある。セルY5～Y9までの値をアウトカムの重要性として参照して正味の益を計算することもできる。図8にその計算部分を示す。

図2に示す重要性の設定では、絶対リスクによる場合もRDの場合も、順位はA＞B>Cで同じ結果である。また、絶対リスクによる正味の益の群間差はリスク差から計算した総和の値と全く同じになる。

今回作成したExcelシートには、単位人数を100人にして、元のアウトカムの設定から計算した場合と、アウトカムの内容が有害事象の場合、有益事象の起きた人数に変換して計算する部分も作成した。いずれも同じ結果が得られる。また、上記の絶対リスクあるいはRDから計算して得られた群間差に単位人数100を掛け算すれば、同じ群間差の値なることは先に述べた場合と同じである。

どの方法を用いるか

システマティックレビュー/メタアナリシスで効果指標としてRRあいはORの統合値を求めた場合には、異なるベースラインリスクにおける、絶対効果＝RDを計算することができる。Gail/NCIの方法を用いて、脳梗塞後のアスピリン服用について個別に益と害のバランスを提示するウェブサイト（Benefit Harm Balance）[11]が作られているので参考にされたい。

一方で、異なるベースラインリスクを考える必要がない場合は、統合値としてRDを求めて、その値を用いてもいいであろう。

ベースラインリスクが異なる集団に対して、RRやORは同じ値が得られる可能性が高いとされており、得られたRRやORの値から、異なるベースラインリスク、すなわち対照群の絶対リスクに対してRD、すなわち絶対効果の大きさを計算して正味の益を計算することができる。その場合、ベースラインリスクが低いと正味の益が小さくなることが起きうる。害のアウトカムの生起がベースラインリスクの影響を受けずに、益のアウトカムに対する絶対効が小さくなれば、正味の益が

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
23	アウトカムの重要性例2に基づく正味の益									アウトカムの重要性例2に基づく正味の益					Gail/NCIの方法による。	
24	重みは標準化	絶対リスクによる正味の益の計算								リスク差による正味の益の計算						
25				A	B	C	介入	順位				A vs C	A vs B	B vs C	介入	順位
26		益のアウトカム1		-0.0465	-0.0558	-0.093	A	1		益のアウトカム1		0.046512	0.0093	0.03721	A	1
27		益のアウトカム2		0.02791	0.02093	0.01395	B	2		益のアウトカム2		0.013953	0.00698	0.00698	B	2
28		害のアウトカム1		-0.013	-0.0065	-0.0033	C	3		害のアウトカム1		-0.00977	-0.0065	-0.00326	C	3
29		害のアウトカム2		-0.0014	-0.0014	-0.0005				害のアウトカム2		-0.00093	0	-0.00093		
30		害のアウトカム3		-0.0019	-0.0005	-0.0012				害のアウトカム3		-0.0007	-0.0014	0.0007		
31			総和	-0.0349	-0.0433	-0.084					総和	0.04907	0.00837	0.0407		
32				A vs C	A vs B	B vs C						0.04907	0	0.0407		
33			群間差	0.04907	0.00837	0.0407						Cを基準0として順位計算				

図8　アウトカムの重要性を0～100で設定する場合の正味の益の計算
図2の同じExcelシートで作成し、左上のセルがA23、右下のセルがP33である。左側が、絶対リスクによる場合、右側がリスク差による場合。セルD26：=$U5*I5*$Y5；セルE26: =$U5*J5*$Y5；セルF26: =$U5*K5*$Y5でこれらを列DEFの行27～30にコピー・貼り付けしてある。セルD31：=SUM(D26:D30)でセルE31、F31にコピー・貼り付けしてある。セルD33：=D31-F31；セルE33: =D31-E31；セルF33: =E31-F31である。セルH26：=RANK(D$31,$D$31:$F$31)；セルH27: =RANK(E$31,$D$31:$F$31);セルH28：=RANK(F$31,$D$31:$F$31)である。右側の、セルL26: =$U5*O5*$Y5；セルM26：=$U5*P5*$Y5；セルN26: =$U5*Q5*$Y5で、これらを列LMNの行27～30にコピー・貼り付けしてある。セルL31: =SUM(L26:L30)で、これをセルM31、N31にコピー・貼り付けしてある。セルL32: =L31；セルM32:0、セルN32: =N31である。セルP26: =RANK(L32,$L$32:$N$32);P27: =RANK(N32,$L$32:$N$32);P28: =RANK(M32,$L$32:$N$32)である。

小さくなり負になることもありうる。上記のBenefit Harm Balanceでそれを試すことができる。

- 対照群のイベント率：CER

- リスク比:RR
- オッズ比:OR→RR = OR/[1 – CER ×(1 – OR)]

絶対効果 = [CER × (1 – RR)] × 100 or 1000 or 10,000

- ハザード比:HR
  RR= [1 – exp{HR ×ln(1 – CER)}]/CER

図9　RR, OR, HR から絶対効果を求める方法
OR、HR の場合は、いったん RR に変換して、から絶対効果を計算する。CER: Control Event Rate、ベースラインリスクに相当する。exp は exponential、ln は自然対数の意味である。1 – CER は対照群のイベントフリーの割合で、その自然対数はその時点の対照群のハザード率になる。それに HR を掛け算すると介入群のハザード率が得られ、その exponential は介入群の 1－イベント率になるので、それを 1 から引き算すると介入群のイベント率が得られる。それを対照群のイベント率である CER で割り算することで、その時点の RR が求められる。それを絶対効果の式に代入して計算する。

またアームベースモデルを用いたメタアナリシスあるいはネットワークメタアナリシスでは絶対リスクの統合値が得られるので、これらを用いる方法を適用できるであろう。

今回は、連続変数は取り上げなかったが、Swing-weightingのような手法を用いることで、効果推定値のありうる最善値および最悪値からの相対的な値に変換することで、同じように取り扱うことが可能になる。たとえば、絶対リスクあるいはRDとしての効果推定値Xの場合、(X - 最悪値)/(最善値 - 最悪値)で計算し、スコア化して、正味の益を計算する。より一般化して、どのような効果指標のタイプでもスコア化する関数を設定すれば、同じように計算が可能となる。

また、本稿では、効果推定値の不確実性から正味の益の値の不確実性、すなわち一定の閾値を超える確率を計算することは行っていない。本シリーズの第49回で「Swing-weightingを用いたMulti-Criteria Decision Analysis」ではモンテカルロシミュレーションにより一定の閾値を超える確率を求める方法について解説した。効果推定値に95%信頼区間あるいは標準誤差の値を設定し、Rなどを用いて、モンテカルロシミュレーションを行うことは難しいことではない。特にRDは対数変換しなくても正規分布に従うので、取り扱いは容易である。

アウトカムの重要性は個人差があるだけでなく、同じ個人でも理解の程度が変わったり、さまざまな状況が変わると、変動する可能性がある。そのため、さまざまな値を設定して感度分析を行うことが重要になる。また、アウトカムの重要性の値に一定の分布を設定して、確率的感度分析を行って、結果の堅牢さを検討することもできる。

本シリーズの第35回で「価値観を反映した益と害の評価法」、第37回で「診断法の益と害の評価」、第42回で「決定木の作成と解析」、第49回で「Swing-weightingを用いたMulti-Criteria Decision Analysis」、第50回で「Swing-weightingを用いたMulti-Criteria Decision Analysis：分散を直接計算する方法」、第54回で「PTOMETHEEを用いたMulti-Criteria Decision Making」について解説した。これらも参照していただきたい。

今回のExcelファイルはhttps://info.zanet.biz/dl/imic/imic59.zipからダウンロードできる。

文献

1) https://cran.r-project.org/web/packages/gemtc/index.html
2) https://cran.r-project.org/web/packages/pcnetmeta/index.html
3) Lin L, Zhang J, Hodges JS, Chu H: Performing Arm-Based Network Meta-Analysis in R with the pcnetmeta Package. Journal of Statistical Software 2017:80:1-25.
4) White IR, Turner RM, Karahalios A, Salanti G. A comparison of arm-based and contrast-based models for network meta-analysis. *Stat Med*. 2019;38(27):5197–5213. doi:10.1002/sim.8360. PMID: 31583750
5) Owens DK, Whitlock EP, Henderson J, Pignone MP, Krist AH, Bibbins-Domingo K, Curry SJ, Davidson KW, Ebell M, Gillman MW, Grossman DC, Kemper AR, Kurth AE, Maciosek M, Siu AL, LeFevre ML, U.S. Preventive Services Task Force*: Use of Decision Models in the Development of Evidence-Based Clinical Preventive Services Recommendations: Methods of the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2016;165:501-508. PMID: 27379742
6) Alper BS, Oettgen P, Kunnamo I, Iorio A, Ansari MT, Murad MH, Meerpohl JJ, Qaseem A, Hultcrantz M, Schünemann HJ, Guyatt G, GRADE Working Group: Defining certainty of net benefit: a GRADE concept paper. BMJ Open 2019;9:e027445. PMID: 31167868
7) Marsh K, Goetghebeur M, Thokala P: Multi-criteria decision analysis to support healthcare decisions. Springer, 2017.
8) Zhang Y, Alonso-Coello P, Guyatt GH, Yepes-Nuñez JJ, Akl EA, Hazlewood G, Pardo-Hernandez H, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Qaseem A, Williams JW, Tugwell P, Flottorp S, Chang Y, Zhang Y, Mustafa RA, Rojas MX, Schünemann HJ: GRADE Guidelines: 19. Assessing the certainty of evidence in the importance of outcomes or values and preferences-Risk of bias and indirectness. J Clin Epidemiol 2019;111:94-104. PMID: 29452223
9) Zhang Y, Coello PA, Guyatt GH, Yepes-Nuñez JJ, Akl EA, Hazlewood G, Pardo-Hernandez H, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Qaseem A, Williams JW,

Tugwell P, Flottorp S, Chang Y, Zhang Y, Mustafa RA, Rojas MX, Xie F, Schünemann HJ: GRADE guidelines: 20. Assessing the certainty of evidence in the importance of outcomes or values and preferences-inconsistency, imprecision, and other domains. J Clin Epidemiol 2019;111:83-93. PMID: 29800687

10) Gail MH, Costantino JP, Bryant J, Croyle R, Freedman L, Helzlsouer K, Vogel V: Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. J Natl Cancer Inst 1999;91:1829-46. PMID: 10547390

11) Benefit Harm Balance. http://www.benefit-harm-balance.com/

12) GRADEprofiler help. https://www.who.int/hiv/topics/mtct/grade_handbook.pdf

このコーナーは、ライフサイエンスに関わる若手研究者の方にリレー方式でご執筆いただいています。

この人・この研究

勝田 陽介 先生　かつだ　ようすけ先生

Yousuke Katsuda

Profile

現職

熊本大学大学院先端科学研究部助教／京都大学物質-細胞統合システム拠点客員助教

経歴

2007年3月	大阪薬科大学 薬学部 製薬学科 卒業
2009年3月	大阪薬科大学 薬学研究科 博士(前期)課程 薬学専攻 修了
2012年3月	京都大学大学院理学研究科 博士(後期)課程 化学専攻 修了
2010年4月～2012年3月	日本学術振興会特別研究員DC2
2011年4月～2011年7月	ピッツバーグ大学留学
2012年4月～2017年3月	京都大学物質-細胞統合システム拠点 上杉研究室 特定研究員
2013年4月～2017年3月	同志社大学生命医科学部医情報学科 嘱託講師兼任
2017年4月～現在に至る	熊本大学大学院先端科学研究部助教
2017年4月～現在に至る	京都大学物質-細胞統合システム拠点客員助教

核酸に流れつく

高校生時代ドラマから流れてくるシーンに感化され医者になりたいと思い、全くと言っていいほど勉強をしていなかったにも関わらず医学部を目指しました。もちろん現実はドラマのような展開になることなく、二浪したにも関わらず合格を勝ち取ることはできず、薬学部へと入学。特に積極的な気持ちで薬学部へ入学した訳ではなかったこともあり、学部学生時代は教科書を開くこともなく、ただひたすら友人と酒に浸りどうすれば将来ビッグになれるか、という話を繰り広げる毎日を過ごしていました。そんな怠惰な生活を過ごしていた僕にも研究室配属という研究者であれば誰しもが「人生のリセットタイミング」と考える機会が訪れ、お酒で磨いたコミュニケーション能力を評価していただいたのか第一希望の研究室に配属され、タンパク質のX線構造解析に関する研究を進めていました。ところが身体に刻み込まれた怠惰癖がここでも発症してしまい、博士課程前期試験で落第し、そのまま進学することは叶わず第二希望の研究室へ“強制的に”移籍することになります。さらに移籍先研究室でも直属の指導教官から「来年からはよその研究室で研究してほしい」と、まさかの戦力外通告。

このような積極性のかけらもない人生を過ごし、更に紆余曲折を経て辿り着いた研究室が、当時京都大学大学院理学研究科・物理学宇宙物理学専攻、物理学第一分野で研究室を主宰されておられた吉川研一先生です。修士課程2年次では共同研究という形式で研究室に出入りすることを認めていただき、一安心。もちろん僕自身も「人生のリセットタイミング」はここだと決意していたのですが、初めてお会いしたその日のうちに「君は将来どうしたいのですか？」と質問され、ここで踏み外したら終わりだという気持ちで（繰り返しますが、本当に頑張ろうとは思っていました）「博士課程に進みたいです」と回答し、薬学の経歴で物理学の学位を取得することは難しいだろうとのご配慮をいただき、博士課程後期への進学の意思表示をした30分後に自転車を貸していただき、のちに進学することになる京都大学理学研究科化学専攻の杉山弘先生に「博士課程後期への進学を希望しています」と面接をしていただくことになりました。つまりこの1日、正確には1時間の中で僕が修士2年で研究する研究室と、博士後期課程で所属する研究室が決まったわけです。

今になって振り返ると奇妙な人生だなと思いますが、今、僕が進めている核酸との出会いは積極性という言葉が皆無な、まさに漂流して流れ着いた先で偶然出会った研究テーマだと思っています。もちろん、私を真っ当な道へ引き戻していただくことになった吉川研一先生（同じく研究指導をお願いすることになった吉川祐子先生）、杉山弘先生には感謝という言葉では言い尽くせない思いで日々を過ごしています。

「核酸＝遺伝子」という概念の崩壊

吉川研究室での充実した博士課程前期課程の終了後、上記の通り私は杉山研究室へ移動することになるわけですが、勉強という素地がない私にとって核酸は生命現象の中核を担うものであり、それ以外の何者でもな

かったわけです。しかし、私が杉山研究室へ移動した一年目に発足したDNAおりがみ班（指導教官は遠藤政幸先生）は核酸を遺伝子として扱うのではなく、ナノ構造体を作る材料と考えて研究を展開していました。DNAおりがみ法は2006年、Paul W. K. Rothemund先生が単著でNature誌に報告した技術です。長鎖環状1本鎖核酸にStaple Oligomerと呼ばれる200本以上からなる短鎖核酸を導入することで、目的に応じた形をしたナノ構造体を作製することが可能になります。三角形や正方形はもちろんのこと、スマイルマークやイルカなどの複雑な形をしたナノ構造体が今までに報告されています（図1A）。さらに導入するStaple Oligomerはそれぞれが完全に独立した配列であり、それはすなわちナノ構造体にナノレベルの住所を与えることを可能にしています。この利点をうまく利用し、名の構造体の上に「DNA」や「KYOTO」という文字を書くことができます。

私は、この魅力的なナノ構造体を使って種々の酵素反応の反応過程を観察する研究を進めていました。例えば、DNAのメチル化酵素として知られているEcoRI Methyl Transferas（M. EcoRI）やDNA修復酵素の一つであるhOGGIなどはそれぞれの反応を進行するプロセスで、結合したDNA鎖を折り曲げることが知られています。しかし、このDNAのテンション（ギターで表現するなら弦のテンション）を制御する方法がなかったことから、本当に各反応をすすめるために折り曲げることが必要なのか？という問いに対する明確な答えはありませんでした。そこで杉山研究室・遠藤グループでは「DNAフレーム」というナノ構造体を作り、この空間の枠ちょうどの長さのDNA鎖と、すこし長さにゆとりを持ったDNA鎖を導入し、M. EcoRIやhOGGIと反応させることで、DNA鎖の折り曲げが各酵素の反応において非常に重要であることを証明しました（図1B、C）。

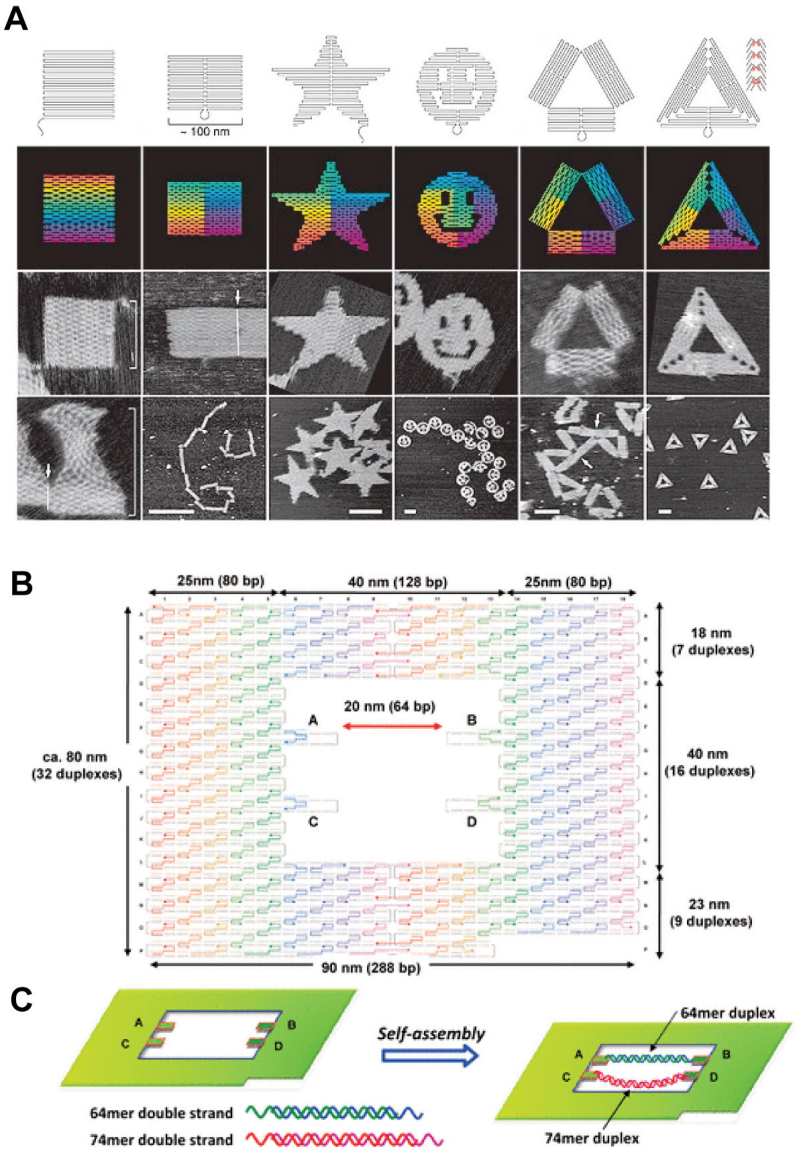


図1　DNAおりがみ法を利用して作製したナノ構造体
A. Paul W. K. Rothemundが2006年にNature誌に報告した構造体。正方形から星形、スマイルマークなどの構造体をナノレベルの正確性で構築することに成功している。 B. DNAフレームの設計図。DNAフレームには40nm程度の空間が存在している。

このような酵素反応の観察以外にも魅力的な多くのプロジェクトに参加させていただき、晴れて博士号の学位を取得することができたわけですが、この時点から少しずつ今まで怠惰な生活を過ごしてきたツケが問題を起こすようになってきました。それは「実験手技の少なさ」です。学生時において、もちろん自分から研究テーマを設定して研究をすすめる方もおられるかと思いますが、指導教官から与えられた研究テーマをすすめる学生さんもおられるかと思います。どちらのケースにおいても研究をすすめる中で問題が生じ、解決するための努力を払うことが必要な段階に直面するかと思います。その解決法として「過去の経験」から導くということがあるかと思います。つまり、以前、別の問題に直面したが、今回も同じような方法で解決できるといった経験値です。私は杉山研究室において本当に多くの経験をすることができましたが、あまりにもユニークな手法に特化した研究を進めていたことから、一般的な実験手技という点においては本当に乏しいものでPCRを行う際のプライマー設計すら一度も行ったことがないような状況です。この業界で活躍するためには数多くの実験的な問題を解決することが必要であることは間違いありません。残念ながらその観点から言うと実験手技が少ない私が解決できるであろう実験的問題は少ないと予想されます。そこで実験手技を増やしたい一心で、京都大学化学研究所でケミカルバイオロジー研究室を主宰しておられる上杉志成先生のご研究室で博士研究員として研究生活を送ることを希望するに至りました。

「G-quadruplex」との出会い

1本鎖DNA上でグアニン塩基が豊富な塩基配列はG-quadruplexと呼ばれる四重鎖構造を形成することが知られています。例えば、染色体末端の「テロメア領域」や「プロモーター領域」での存在がよく知られています。それぞれ細胞死やRNAへの転写といった重要な生命現象への関与が示唆されており、これらDNA G-quadruplexの生体内機能を解明するためのツールとして、DNA G-quadruplexを標的とする化合物（D-GqB）の開発は世界中で盛んに行われています。また、プロモーター領域に存在するDNA G-quadruplexはガンなどの疾病に関与していることが示唆されており、医薬への応用を見据えた化合物の開発が期待されている現状です。一方で近年、G-quadruplexはRNAでも形成することが明らかにされ、mRNA上に存在するG-quadruplexはタンパク質の翻訳を制御しmRNA自体が担う新たなタンパク質翻訳制御機構として注目されつつあります。RNA G-quadruplexを標的とする化合物（R-GqB）は、RNA自体が担う新たな翻訳制御機構を解明するための化合物ツールとなり得るのですが、既存のR-GqBはD-GqBを基にデザインされており、DNA G-quadruplexにも親和性を示しRNA G-quadruplexへの選択性が低いのが現状です。

そこで私は移動した上杉研究室で所有しているユニークな化合物ライブラリーからRNA G-quadruplexに結合する化合物を探し出し、さらにその化合物を使って細胞内のRNA G-quadruplexを探し出す研究をすすめることになりました（図2）。

実際にさまざまな幸運も重なり、RNA G-quadruplexに対して非常に高い選択性を持つ化合物RGB-1を見出すことに成功しました。さらに運が良かったこととして、すでにRNA G-quadruplexの存在が知られていたがん関連遺伝子NRASを用いてRGB-1を使った遺伝子発現制御の検討を進めていたところ、今まで知られていなかった位置にもRNA G-quadruplexが存在していることを偶然見つけることに成功しました。

今までRNA G-quadruplexは$G_{3+}X_{1-7}G_{3+}X_{1-7}G_{3+}X_{1-7}G_{3+}$（一つのグアニン繰り返し配列は3塩基以上必要で、グアニン繰り返し配列をつなぐループ塩基7塩基未満）というルールに基づいて探索されてきました。しかし、我々が新しく見出したNRAS遺伝子におけるRNA G-quadruplexは、このルールに当てはまらない長さのループ塩基から構成されていました。さらにRGB-1を細胞に加えて、遺伝子発現量を網羅的に調査しその変化量からRNA G-quadruplexを探索する検討をおこなった結果、次々と既存のRNA G-quadruplex形成ルールから逸脱したRNA G-quadruplexを見つけることに成功しました。

なぜ、長いループ塩基を持つ遺伝子でもRNA G-quadruplexを作ることができるのか、という点についてはっきりした理由は未だわかっていません。しかし、mRNAは複雑な高次構造をとることがしれていることから単に一次配列を眺めているだけでは、正確な塩基間距離は不明瞭でさまざまな要因によりグアニン繰り返し配列が近接した結果、RNA G-quadruplexを構築していることは間違いないと考えられます。

そもそも、実験手技を増やしたい一心で所属した上杉研究室ですが、5年ほどRNA G-quadruplexに関連した研究をすすめる中で、すっかりこの構造体の魅力に取り憑かれていきました。それに、進めてきた研究テーマは化合物ライブラリーのスクリーニングから種々の分子生物学的な実験まで幅広く網羅でき、佐藤慎一助教（現、化学研究所准教授）に徹底的なご指導をいただくことができたこともあり非常に多くの実験手技を増やすことがでました。

「次世代型核酸医薬」の開発

近年、日本では医療貿易赤字が問題になっています。2021年においては新型コロナウイルスワクチンを大量に輸入したことにもありますが、約3兆円の貿易赤字となったようです。

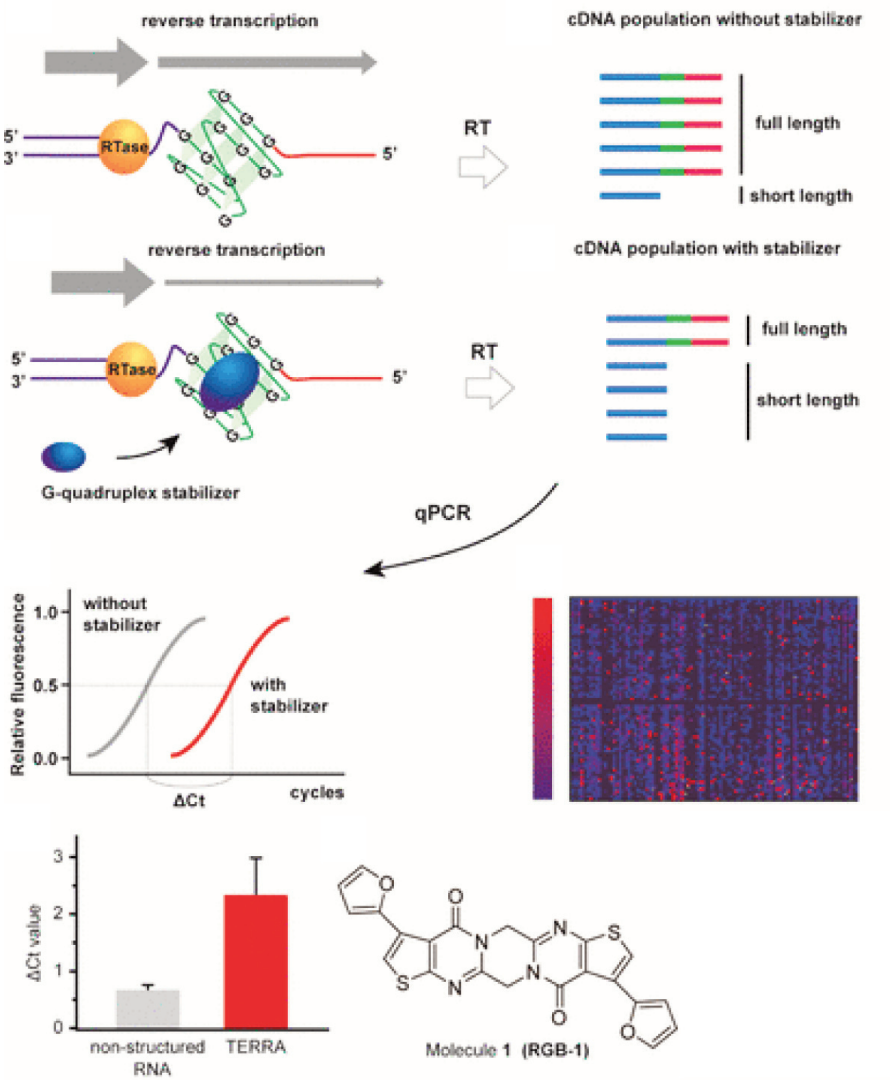


図 2　RNA G-quadruplex に結合する化合物のスクリーニング法　この方法を利用して RGB-1 を見出すことに成功した。

このように医療貿易赤字が膨らんだ要因の一つにモダリティ開発が遅れたことがあります。近年、ヒトが罹患する疾病には小分子化合物が中心となる既存の医薬品開発ではなく、抗体や核酸を使った医薬品化に大きな注目が集まっています。しかし、その開発速度は海外と比較すると大きく出遅れてしまい、モダリティ開発が二番煎じ三番煎じに甘んじてしまっています。私が現在研究の主戦場としている核酸医薬においてもsiRNAやアンチセンス核酸といった技術を利用した方法の改良をおこなったとしても、そのほとんどがAlnylam社やIonis社の知的財産権に触れてしまい、開発が非常に窮屈な現状になっています。

このような背景から、私は今までの核酸医薬とは根本的に作用原理が異なる核酸医薬の開発に取り組んでいます。その方法は杉山研究室、上杉研究室で見出した事実を核酸医薬にしているという感じです。

杉山研究室で学んだことは「1本鎖DNAを200本以上からなるStaple Oligomerで手繰り寄せ、一つのナノ構造体にする」ということであり、上杉研究室で明らかにしたことは「グアニン繰り返し配列が一次配列情報で離れた位置に存在していたとしても、何らかの因子で近接化することができればRNAG-quadruplexを構築することが可能である」ということです。つまり、離れた位置に存在するグアニン繰り返し配列をStaple Oligomerを使って手繰り寄せることで人工的にRNA G-quadruplexを構築し、たんぱく質翻訳反応を制御することが可能になるということです（図3）。この手法は今までのような標的mRNA切断型遺伝子発現抑制技術とは全く異なる機序で働くことから、完全な日本発の核酸医薬であると言えると考えています。すでに希少疾患のモデル動物を使った実験においてもその効果を立証することに成功しており、近い将来にこの技術を社会実装できるよう研究開発を進めています。

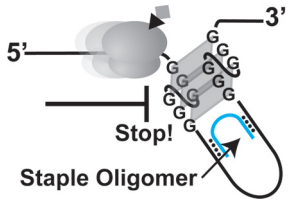


図 3　次世代型核酸医薬のデザイン
Staple Oligomer でグアニン繰り返し配列を手繰り寄せることで RNA G-quadruplex の形成を誘導し、タンパク質翻訳反応を抑制する。

私の研究スタイル

このエッセイでは難しい研究内容を説明するのではなく、なぜその研究を始めたのか、そしてどのように次につながったのか、ということを意識してお伝えするように努めました。そして私自身文章化して気がついたことですが、漂流しているような人生ですが実は潮流からは外れていなかったように感じています。もともと医学部に行きたくて浪人し、実際に医師になる夢は叶いませんでしたが、薬の開発に携わっているという点において、さほど当時の夢からずれた現状になっていると思いません。ナノ構造体の作製や細胞内における特殊な構造を探索するという医療とは一見関係ない研究が、現在の医薬品開発につながっていたわけです（もちろん偶然であり意図したものではありません）。スティーブ・ジョブス氏はスタンフォード大学で行ったスピーチにおいて「Connecting the dots」という有名なセリフを残されていますが、私の研究人生も数奇な流れで偶然によることは多いのですが、点と点がつながっているように思います。今現在も何かの潮流に流され、今後どのような研究を進めていくか私自身もわからないのですが、いずれにしてもグループのメンバーと楽しく研究を進めて、その時点でのdotをしっかりとしたものにしたいと思っています。

良い意味で人間は簡単にそして自由なタイミングで「人生のリセットタイミング」を設定することができます。私は熊本大学に助教として赴任してから5年が経つことになります。特に深い意味はありませんが、5年というタイミングで「人生のリセットタイミング」をしたくなり、我々が開発している新規核酸医薬技術の知的財産の独占的な使用権をもつベンチャーを起業することになりました。その名も、「株式会社StapleBio」。博士課程後期に扱っていた研究で使った「Staple Oligomer」が私の開発している核酸医薬において主力となり、それが会社の名前になりました。あいみっくの読者の方々の中には、大学時代にお酒を飲みながら「将来俺はビッグになる！」と叫んだ経験がある方もおられると思います。アカデミアとして研究を展開し、会社を起業し社会実装を真剣に目指しているのですが、本当に私が開発した薬で患者さんを救うことができたら、それは私の中では十分に「ビッグ」だと思います（ビッグの定義も人それぞれで良いと思いますので・・・）。そのような未来が本当に来たとしたら、私の人生で繋ぎ損ねている大学時代のdotもつながることになります。このような野望（パッション？）に賛同し、核酸医薬に興味をお持ちの方はぜひご連絡いただければと思います。

IMIC サービス紹介 3

海外措置情報サービス

柳野 明子　*Akiko Yanagino*
安全性情報部長

IMIC安全性情報部について

安全性情報部は、2005年4月に改正薬事法が施行されるのにあわせ安全確保業務を受託する部署として新設され、GVP省令に定められた安全管理情報のうち「学会報告、文献報告その他研究報告に関する情報」を中心に収集・整理を行ってきました。当初、職員数8名の安全性情報課として手探りの状態で始まりましたが、毎年着実に「受託安全確保業務（GVP）」を受注し、2010年4月には安全性情報部となり安全性情報第一課と第二課を設置、2014年4月に安全性情報第三課、2017年4月に安全性情報第四課が設置され、現在は職員総数80名、顧客数は30社を超えました。

海外措置情報サービスについて

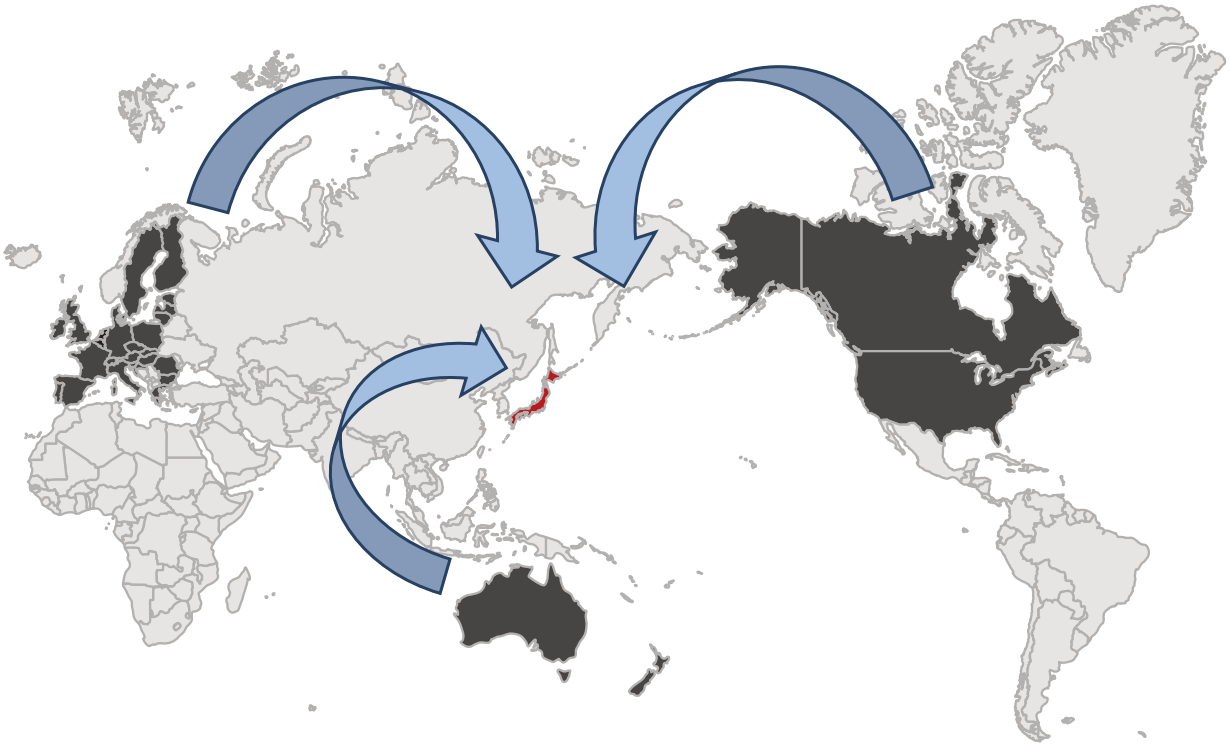
医薬品、コンビネーション製品、再生医療等製品、医薬部外品、化粧品などを対象に、主要な海外規制当局13機関の合計約100件に及ぶWebページから外国における措置（製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄、警告など）について日々の更新情報を収集します。

収集した情報は、多様な言語に対応してフィルタリングし安全性関連の情報に絞り込んだ上で、速報として毎営業日にHTML（情報一覧のリンク先タイトルから対象Webページへアクセス可能）、Rich HTML（ウェブサイトごとにまとめて情報を一覧表示）、CSVの3種類のファイルをメール等にて提供いたします。全データのほか、事前にお客様にご指定いただいた医薬品名で絞り込んだ情報の一覧も同じくHTML、Rich HTML、CSVにてお送りします。

ご希望に応じてスクリーンショットの提供も行っておりますので、巡回時点での確かな記録を参照できます 。

安全性情報収集・提供のトータルサービスとして

受託安全確保業務では、図書館機能を有するIMICならではのサービスとして国内で定期刊行される医学・薬学雑誌や約4,000の学会・研究会のプログラム・抄録集から情報収集する「国内医薬品安全性情報速報（SELIMIC；SafEty information Literature in IMIC）」、そして、医学・薬学専門のサーチャーが立案する検索式により海外の医薬・生物学のデータベースから情報を収集する「海外医薬品安全性情報」、医療機器に特化した「医療機器安全性情報（Medical Device Alert）」などにより情報収集・提供してきました。それらサービスに新たに「海外措置情報」を加えることにより、お客様の負担軽減・効率化を可能とし、日々の安全性情報収集業務の様々なニーズにお応えできる充実したサービスになったと自負しております。ご利用検討の際は、どうぞIMIC営業課までご相談ください。



海外措置情報の情報収集源

WHO（世界保健機関）
FDA（アメリカ食品医薬品局）
EMA（欧州医薬品庁）
HMA（欧州医薬品規制首脳会議）
MHRA（英医薬品・医療製品規制庁）
Health Canada（カナダ保健省）
BfArM（独連邦医薬品医療機器庁）
ANSM（仏国立医薬品・医療製品安全管理機構）
Swissmedic（連邦内務省スイス医薬品局）
MPA（スウェーデン医療製品庁）
TGA（豪州医薬品庁）
Australian Government Department of Health（オーストラリア保健省）
Medsafe（ニュージーランド保健省）

編集後記

■IMIC創立50年を迎え、現在の広報誌「あいみっく」は、この号にて一旦終了となります。今までご寄稿いただいたみなさま方におかれましては感謝しかなく、この場を借りてお礼申し上げます。折しも前委員長の突然の訃報が舞い込み、いろいろな思い出があふれてきて止まらなくなりました。前を向いて歩くことはもちろん大切ですが、先人の方々の尽力もまた感謝しかなく、過去を振り返りつつ次なる50年、そして100年のために新たな広報誌「あいみっく」の発行に貢献したいと思っています。（SNM48）

■IMICが創立50周年を迎える今年、本誌はリニューアルのため一旦終刊となります。1977年の創刊当時はインターネットもなく、テレックスで海外と送受信していた時代でした。この『あいみっく』は医学情報誌として創刊したとの記録があります。40余年の歳月を経て、私の担当したAIシリーズでは最先端の情報をお届けするためチームで知恵を絞ってきました。最後まで医学情報誌としての使命を果たせたと感じていただければ感無量と存じます。来年、新創刊となった折にはより一層のご愛顧をお願い申し上げます。末筆となりますが、丁度この原稿執筆時に訃報が届きました前常務兼編集委員長のご冥福をお祈りいたします。（安全性の母）

■新型コロナウイルスの影響で、倒産した企業は業種別で飲食店が最も多いとのことです。また緊急事態宣言が解除されても、多くの飲食店の売上回復には時間がかかると言われています。一方で、焼肉店は他の飲食店より客足の回復が早く、ほぼ独り勝ち状態のようです。その理由は、換気が優れており「安全である」というイメージがあるからです。緊急事態宣言が解除され飲みに行くこともありますが、少人数でじっくり飲むというスタイルに変わりました。元々焼肉が好きだったこともありますが、やはり安心感からか地元の焼肉屋によく行きます。ただ残念なことに、和牛の消費量が増加したため、卸売価格が昨年より高くなっているそうです。どうか値上げしないでほしいです。（ぴょん）

■コロナ禍となって2年が経ちます。ニュースになり始めた当初は楽観視していたところもあり、予定していた海外旅行を一旦キャンセルしたものの、少し出発を延期するだけという意識でいました。けれども2年経っても、以前のように誰もが国をまたいで自由に移動できるという状態には戻っていません。一方で、コロナ禍で変わったこととして、自分に身近な日々の生活だけを振り返ると、最初は戸惑っていた変化にもこの2年間でかなり順応していると感じています。様々な制限があるとは言え、当初ほどは違和感を抱くことなく暮らしていけるようになりました。このような生活に慣れてしまうのがはたして良いのか悪いのかは分かりませんが、ある程度は変化に順応して日々を過ごしつつ、延期している旅行が再開できるようになるまで、あと少しと期待して乗り切っていきたいと思います。（しまこ）

一般財団法人 国際医学情報センター　サービスのご案内

（一財）国際医学情報センターは慶應義塾大学医学情報センター（北里記念医学図書館）を母体として昭和47年に発足した財団です。医・薬学分野の研究・臨床・教育を情報面でサポートするために国内外の医・薬学情報を的確に収集・分析し、迅速に提供することを目的としています。
医学・薬学を中心とした科学技術、学会・研究会、医薬品の副作用などの専門情報を収集し企業や、病院・研究機関へ提供しています。またインターネットなどを通じて一般の方にもわかりやすい、がん、疫学に関する情報を提供しています。
昨今では医薬品、医療機器に関する安全性情報の提供も充実させております。また、学会事務代行サービスや診療ガイドライン作成支援、EBM支援なども行っております。

ファーマコビジランスサービス

■ 受託安全確保業務
GVP省令に定められた安全管理情報のうち、「学会報告、文献報告その他の研究報告に関する情報」を収集し、安全確保業務をサポートするサービスです。

■ Medical Device Alert
医療機器製品の安全性(不具合)情報のみならず、レギュレーション情報、有効性までカバーする平成17年度改正薬事法対応の市販後安全性情報サービスです。

■ SELIMIC Web
SELIMIC Webは、国内文献に含まれる全ての医薬品等の安全性情報をカバーする文献データベースです。

■ SELIMIC Web Alert
大衆薬(OTC)のGVPに対応した安全性情報をご提供するサービスです。

■ SELIMIC-Alert（国内医薬品安全性情報速報サービス）
医薬品の安全性に関する国内文献情報を速報でお届けするサービスです。

■ 生物由来製品感染症速報サービス
平成17年度改正薬事法の「生物由来製品」に対する規制に対応したサービスです。

文献複写・検索サービス

■ 文献複写サービス
医学・薬学文献の複写を承ります。IMICおよび提携図書館所蔵資料の逐次刊行物(雑誌)、各種学会研究会抄録・プログラム集、単行本などの複写物をリーズナブルな料金でスピーディにお届けします。

■ 文献検索サービス（データベース検索・カレント調査）
医学・薬学分野の特定主題や研究者の著作（論文）について、国内外の各種データベースを利用して適切な文献情報（論題、著者名、雑誌名、キーワード、抄録など）をリスト形式で提供するサービスです。

■ 著作権許諾サービス
学術論文に掲載されている図や表を、自社プロモーション資材へ転載するために権利処理を行うサービスです。

ハンドサーチサービス

■ 国内医学文献速報サービス
医学一般（医薬品以外）を主題とした国内文献を速報（文献複写）でお届けするサービスです。

■ 国内医薬品文献速報サービス
ご指定の医薬品についての国内文献の速報（文献複写）をお届けするサービスです。

翻訳サービス

■ 翻訳:「できるだけ迅速」に「正確で適切な文章に訳す」
医学・薬学に関する学術論文、雑誌記事、抄録、表題、通信文。カルテなど、あらゆる資料の翻訳を承ります。和文英訳は、English native speakerによるチェックを経て納品いたします。

■ 英文校正:「正確で適切な」文章を「生きた」英語として伝えるために
外国雑誌や国内欧文誌に投稿するための原著論文、学会抄録、スピーチ原稿、スライド、letters to the editorなどの英文原稿の「英文校正」を承ります。豊富な専門知識を持つEnglish native speakerが校正を行います。

データベース開発支援サービス

■ 社内データベース開発支援サービス
的確な検索から始まり文献の入手、抄録作成、索引語付与、そして全文翻訳まで全て承ることが可能です。

■ 文献情報統合管理システム「I-dis」
開発やインフラ構築のコストを抑えた、ASP方式の文献データベースシステムをご提供します。文献情報以外にも、社内資料や資材などの管理が可能です。

■ 抄録作成・検索語（キーワード）付与サービス
ご要望に応じた抄録を作成致します。日本語から英語抄録の作成も可能です。

■ 医薬品の適正使用情報作成サービス
医薬品の適正使用情報作成サービスは「くすりのしおり」「患者向医薬品ガイド」等の適正使用情報を作成するサービスです。

学会・研究支援サービス

■ 医学・薬学学会のサポート
医学系学会の運営を円滑に行えるように事務局代行、会議運営、学会誌編集などを承ります。

■ EBM支援サービス
ガイドライン作成の支援など、経験豊かなスタッフがサポートいたします。

出版物のご案内

■ 医学会・研究会開催案内(季刊)
高い網羅性でご評価いただいております。

一般財団法人国際医学情報センター
http://www.imic.or.jp
お問合せ電話番号
営 業 課：03-5361-7094
大阪分室：06-6203-6646