

あいまっく

42(2) 2021

CONTENTS

Editorial

ウイルスを味方にして活用ー日本発の遺伝子治療技術ー … 藤堂 具紀 25 (1)

シリーズ AIと医療 13

人工知能による大腸内視鏡診療支援ソフトウェア
ーEndoBRAINシリーズー …………… 工藤 進英 26 (2)

シリーズ ウイズコロナ時代に考える 2

With/Postコロナ時代の旅行に関する動向や意識の変化 …… 五木田玲子 32 (8)

医学統計学シリーズ 第57回

JavaScriptで直線回帰からEggerの検定の実行 …………… 森實 敏夫 38 (14)

「この人・この研究」

第50回 新井 敏先生 …………… 49 (25)

救急四方山話 第1回

救急医とは? …………… 佐々木淳一 52 (28)

IMICサービス紹介 第1回

CIOMS作成・医療機器不具合報告書作成 …………… 田仲 清道 54 (30)



表紙写真（撮影：北山英一）

あいみっく Vol.42-2

発行日 2021年6月30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、高德みゆき、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 / FAX 03-5361-7091 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



ウイルスを味方にして活用 —日本発の遺伝子治療技術—

東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 先端がん治療分野 教授
日本遺伝子細胞治療学会 理事長
藤堂 具紀

新型コロナウイルスの蔓延で、ウイルスは恐ろしいという観念が世間に定着した。変異ウイルスはすっかり患者である。しかし、遺伝子組換え技術を駆使すれば、ウイルスの作用を人為的に制御して「善玉」に改良することができる。放射能を人為的に制御すれば、がんの治療やエネルギーとして人類に役立てることができるのと同じである。

ウイルスは複製するために細胞に感染するが、細胞内に外来の遺伝情報を導入する、という機能に着目すると、効率性でウイルスに優るものはない。遺伝子治療とは、遺伝子もしくは遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与して外来の遺伝子の発現による効果で治療を行うこと、が基本的定義であるが、特定の塩基配列を標的とするゲノム編集や、遺伝子導入の道具（ベクター）として長年用いてきたウイルス自体を治療に使うウイルス療法も広義の遺伝子治療に含める。

遺伝子治療の開発は、欠落する機能を代償すれば治療効果が得られる単一遺伝子疾患から始まった。第1例目から30年以上が経過して技術は格段に進歩し、世界では遺伝子治療薬の実用化が急速に進む。承認された製品は単一遺伝子疾患を対象とするものが多い。一方、いま世界の遺伝子治療臨床試験の3分の2はがんを対象とし、感染症や生活習慣病などへの応用も進む。新型コロナウイルスワクチンも、コロナウイルスの遺伝情報をメッセンジャーRNAやDNAの形でヒトの細胞内に導入して発現させる遺伝子治療であることはあまり知られていない。今や遺伝子治療開発と通常の医薬品開発との差はなくなった。

そのような中、がん治療用ウイルスG47D（一般名テセルパツレブ）が日本で悪性神経膠腫を適応症として承認された。ウイルス療法とは、増えるウイルスを用いてがんを治す新しい治療モダリティであり、ウイルスゲノムを遺伝子工学的に設計して、がん細胞ではよく複製し正常細胞では全く複製しないウイルスを人工的に造る。がん細胞に感染したがん治療用ウイルスは複製・がん細胞破壊・拡散を繰り返し、直接的殺細胞作用により治療効果を発揮する（即時効果）。更にウイルスと破壊がん細胞が共に宿主免疫に排除される過程で、特異的抗がん免疫が惹起されて免疫を介した治療効果が生じる（遅発効果）。G47Dは世界初の第三世代のがん治療用ヘルペスウイルスで、ウイルスを味方にして活用する典型と言える。抗がんヘルペスは、全ての固形がんと同じメカニズムで同じように作用する点で既存のがん治療薬と異なり、むしろ放射線治療に近い。一方、前述のように二段階で働くため、局所治療が免疫を介して全身に作用する、という新しい治療パターンを呈する。

日本の遺伝子治療の最大の課題は、規制と制度のハードルが世界に比べて高いことである。創薬は競争であり、最も重要なのは迅速性である。コロナワクチン開発では日本が負ける様子を国民が目撃した。国際競争で不利にならない制度環境が必須である。ウイルスの体内動態や排出は薬剤の体内動態や代謝に相当するが、それを薬機法とは異なる法律（カルタヘナ法）で別に審査したり、何事につけ、必ずしも臨床開発の専門家ではない「専門協議」を行ったり、と迅速性を妨げる日本特有の制度が少なくない。また日本には皆保険制度があり、希望する全国民が標準治療を受けられる世界稀な国である。非臨床試験のように対照群をおいた二重盲検の大規模臨床試験は日本には相応しくない場合も多く、それを金科玉条の如く謳っている欧米に対し勝ち目は少ない。日本の実状に即した制度改革を進める必要がある。

同時に、遺伝子治療の基盤研究に欧米並みの研究費を注ぐ必要がある。選手強化に力を入れなければオリンピックで金メダルを増やすことはできない。革新的医療技術は製薬企業ではなくアカデミアから生まれる。欧米では遺伝子治療の発展性を認識して地道にアカデミア重視の投資をしてきた。日本では遺伝子治療の研究費は再生医療などに比べると格段に少なく、コロナワクチン開発の遅れは過去の研究資金の少なさを準備不足に一因がある。日本は世界最先端の遺伝子治療技術を有する。課題点を早く克服し、基盤技術を更に発展させて、日本が遺伝子治療開発と創薬において世界をリードすることを期待したい。



人工知能による 大腸内視鏡診療支援ソフトウェア — EndoBRAIN シリーズ —

工藤 進英

Shinei Kudo

昭和大学横浜市北部病院 消化器センター長

はじめに

近年内視鏡診断は画像処理技術・内視鏡の高画質化・特殊光の標準搭載等により飛躍的な発展をとげている。しかし、得られる画像情報量の増加とともに、内視鏡医に要求される診断能力も明らかに高くなっているため、高精度の内視鏡診断ができるのがエキスパートに限られているのもまた事実である。内視鏡診療の内包する「限界」を打開する、新たな解決策として注目が集まっているのが、人工知能（AI）を用いたコンピューター診断支援システム（CAD）である。大腸内視鏡においては一般診療でも使用することができるCADがすでに市販されており、AIを活用した大腸内視鏡が身近になってきている。本稿では我々が開発に携わった EndoBRAIN シリーズについて述べる。EndoBRAIN シリーズは大きく2つに大別される、病変検出支援を行う EndoBRAIN-EYE と、質的（あるいは量的）診断支援を行う EndoBRAIN、EndoBRAIN-Plus、EndoBRAIN-UC である。

病変検出支援ソフトウェア-EndoBRAIN-EYE-

EndoBRAIN-EYE はリアルタイムに内視鏡画像中にポリープ等の病変が存在するかどうかを検知し、術者にアラートを発する病変検出支援ソフトウェア（CAdE）である（Figure1）。大腸内視鏡検査における腫瘍検出率の向上が大腸がん罹患・死亡率と相関することが知ら

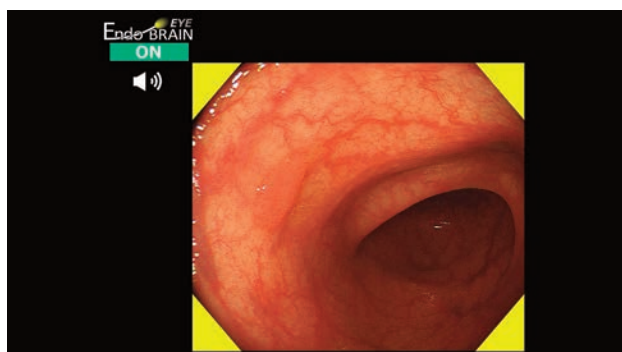


Figure1 EndoBRAIN-EYE の結果出力画面

れている¹⁾。しかしながら、1検査当たり約4分の1に及ぶ腫瘍性病変が見逃されていること²⁾、大腸内視鏡による検診後に時をおいて発見される大腸癌の約60%が見逃しに起因していること³⁾が報告されており、CAdEがこのような大腸内視鏡診療の限界を打破することが期待されている。

大腸内視鏡CAdEの研究は2010年代より報告がある⁴⁾。当初は従来型の機械学習による、画像特徴量のマニュアルによる抽出に頼っていたため、特定の形態のポリープにしか反応しない、リアルタイムで動かすことができないといった弱点があった。しかし、ディープラーニングが医療画像解析に導入されるとともに、状況は一変。リアルタイムかつ、様々な形態の病変の検出が可能であることが分かり、2018年には多くのCAdEが報告された⁵⁻⁷⁾。

EndoBRAIN-EYE は AMED8K 等高精細映像データ活用研究事業（工藤班）の多施設共同研究（研究代表施設：昭和大学横浜市北部病院、研究分担施設：国立がん研究センター中央病院・東京医科歯科大学・がん研究会有明病院・静岡県立静岡がんセンター）で得られた動画ビッグデータを学習し構築されている。EndoBRAIN-EYE はディープラーニング（市販化直後は3次元畳み込みニューラルネットワーク、現在は YoloV3）をアルゴリズムとして採用し、現時点での学習画像は約7万枚に及ぶ。その性能評価試験での精度は感度98%、特異度93%であった。なお今後も定期的な学習画像増加などのマイナーなアップデートを定期的に予定しており、現在も性能向上のための研究開発は継続している。

超拡大内視鏡診断支援ソフトウェア EndoBRAIN、EndoBRAIN-Plus、 EndoBRAIN-UC

我々は生体内でリアルタイムに細胞核などの観察が可能となる、超拡大内視鏡（CF-H290ECI、以下 Endocyto、オリンパス社）の研究をオリンパス社とともに行ってきた^{8,9)}。メチレンブルーを使用した Endocyto 観察は細胞核を観察可能とし、病理画像と類似した画像

を生体内でリアルタイムに描出できる。また Narrow-band Imaging (NBI) を併用した Endocytoscopy 観察は従来の NBI 拡大観察より詳細に微細血管の異型を評価できる。これによって極めて高い診断精度で大腸病変の質的・深達度診断が行得ること¹⁰⁻¹³⁾や、潰瘍性大腸炎の炎症活動性評価に対して有用である¹⁴⁾ことを報告してきた。しかしながら、Endocytoscopy で得られる画像は、従来の内視鏡よりはむしろ病理画像に近い、いわば生体内の顕微内視鏡像である。すなわちこれらの画像は内視鏡医になじみがないものであり、これを正確に診断することはそれ相応のトレーニングが必要であった。そこで、我々はどこでも、だれでも名医を目指して超拡大内視鏡の AI 開発を 2013 年より開始した。現在は以下の 3 種類が市販されている、①腫瘍・非腫瘍の鑑別をする EndoBRAIN、②非腫瘍・腺腫(粘膜内癌含む)・浸潤癌を鑑別する EndoBRAIN-Plus、③潰瘍性大腸炎の炎症活動性を評価する EndoBRAIN-UC である。

EndoBRAIN

一腫瘍・非腫瘍の鑑別ソフトウェア

まず、超拡大内視鏡の特性として細胞核の明瞭な画像が取得できることに着目した。細胞核の形態は病理診断の礎となる重要なファクターであり、これを解析することによって病理診断の予測が可能となるのではないかと考えた。このアルゴリズムを実現するためには 1) 超拡大内視鏡画像から細胞核の候補領域を抽出し、2) 核の形態を数値化(特徴抽出)、3) 統計手法により病理診断予測をおこなう。当時、医師である我々には 1)、2) のノウハウが全くなかったため、科研費研究「大腸内視鏡におけるリアルタイム病理診断支援システムの構築：代表研究・森悠一」の研究費を活用し、サイバネットシステム株式会社へ外注委託を行った。これがきっかけとなり我々と、サイバネットシステム株式会社の共同研究が始まった。核領域の自動抽出は先行研究を参考にし、二値化手法を活用した。特徴量として、抽出した核の、面積、短径、長径、真円度などを数値化した。いわゆる AI の心臓部分である機械学習であるが、当時我々は「機械学習」という概念を持ち合わせておらず、抽出した数値をもとにロジスティック回帰分析で病理診断を予測することとした。ロジスティック回帰分析を選択した理由は、単に我々医師になじみがある統計解析手法だったためである。結果として、後ろ向きで対象病変を限定した評価ながら正診率 89% で大腸ポリープの病理診断予測が可能だった¹⁵⁾。

ところが、この研究成果をサイバネットシステム株式会社に依頼し、実装したコンピューターを実臨床で使用したところ、思ったような診断精度が得られないことがわかってきた。医師とプログラマーのみではこれ以上の改良は困難であり、医用画像の解析に長けた情報工学エキスパートの協力が不可避と考えた。そこでわれわれ

は、サイバネットシステム株式会社の紹介もあり 2014 年の日本医用画像工学会大会 (JAMIT) で名古屋大学大学院情報学研究科の森健策教授とお会いし、そこから医工産の連携研究がスタートすることとなった。これによってアルゴリズムはブラッシュアップされ、ようやく機械学習と呼べるようなものとなった。すなわち、特徴抽出はテクスチャ解析を用い、機械学習は support vector machine (SVM) に変更した。この第 2 世代 EndoBRAIN で 205 病変を対象としてエキスパート医師との精度比較を行ったところ EndoBRAIN とエキスパート医師の間で診断精度に有意差がないことが確認された (EndoBRAIN 89% vs エキスパート医師 91%, $P=0.106$)¹⁶⁾。また Narrow-band imaging とよばれる、Olympus 社の狭帯域光観察画像においても十分な診断精度を確認できたため¹⁷⁾、社会実装を目的とし薬機法承認申請を行うこととなった。

EndoBRAIN は 2018 年に AI 医療機器として薬機法承認を受け、これは本邦で初めて承認を得た AI 医療機器であり、2019 年よりオリンパス社から市販されている。EndoBRAIN 自体の使用方法は簡便で、EVIS LUCERA ELITE システムに Endocytoscopy を接続し、超拡大内視鏡画像を撮像すると解析が自動的に始まり、0.4 秒で結果がコンピューターモニター上に表示される (Figure 2, 3)。また当センターで実際の EndoBRAIN を使用して行った前向き研究においても 96% の陰性的中率をもって腫瘍の診断が可能である¹⁸⁾ことを報告し、実臨床においても極めて有用であることが示された。

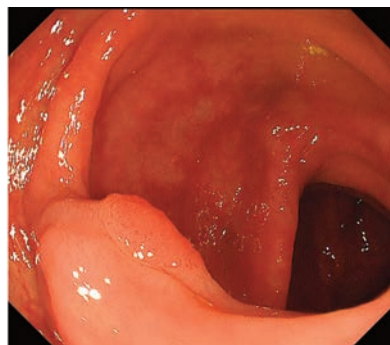


Figure 2 S 状結腸に認めた 5mm 大の Ia



Figure 3

Figure 2 の病変を NBI 併用 endocytoscopy で観察した際に EndoBRAIN が出力した病理組織予測

EndoBRAIN-Plus ー浸潤癌の診断支援ー

大腸内視鏡診療においては、まず病変の発見、そのご発見した病変が腫瘍性病変かそうでないかを判断する。非腫瘍性病変であれば治療は要さず経過観察が可能であるが、腫瘍性病変の場合は、さらに良性か悪性かを判断する。悪性（＝癌）の場合は、治療方針を決定するため、癌の深達度診断を行い、内視鏡治療か外科的腸切除なのかを決定するという複雑な過程に基づき診療を行っている。しかし前述のEndoBRAINは腫瘍・非腫瘍の鑑別のための支援であった。より踏み込んだ支援、すなわち浸潤癌か否かを判別し、治療方針決定を補助するAIが必要であると考えていた。EndoBRAIN-Plusはメチレンブルー染色画像を解析することによって非腫瘍・腺腫・浸潤癌を鑑別することができる新たなAIである（Figure4,5）。粘膜下層以深に浸潤した癌に対するEndoBRAIN-plusの正診率は94.1%であった。このEndoBRAIN-Plusを使用することにより、内視鏡医は従来通りの白色光観察、NBI拡大観察、pit pattern診断に加えてEndoBRAIN-plusの結果を総合して最終診断を下すことができるようになり、より正確な診断に結びつくものと考えている。

EndoBRAIN-UC

ー潰瘍性大腸炎の炎症活動性評価支援ー

EndoBRAIN-UCはその名の通り潰瘍性大腸炎のEndocytoscopy画像に対する、診断支援ソフトウェアである（Figure6）。潰瘍性大腸炎の診療においては治療方針決定のため炎症活動性のモニタリングが行われる。内視鏡を用いたモニタリングとして、2つの治療目標の診断が重要である。白色光内視鏡による内視鏡的寛解および、生検組織の病理学評価による組織学的寛解である。EndoBRAIN-UCは組織学寛解の予測を、生検結果を待たずにリアルタイムで支援するAIである。本ソフトウェアはNBI併用endocytoscopy像で観察される超拡大血管所見を解析し結果を出力するもので、メチレンブルー染色には対応していない。我々は超拡大血管所見が潰瘍性大腸炎の組織学的炎症活動性をよく反映し、将来の再燃を予測しうることを報告しており¹⁴⁾、EndoBRAIN-UCはこれらの所見をとらえることで観察した粘膜が組織学的寛解か炎症活動性があるのか、を推測・出力するものである。薬事承認の際の性能評価試験ではEndoBRAIN-UCの正診率は91.9%であったが、診断非出力率（AIが診断ができない）が23.3%あったことに留意する必要がある。つまり、炎症の有無

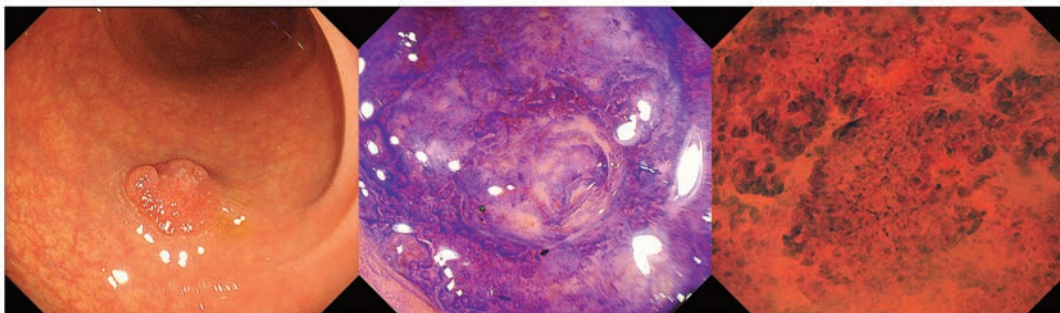


Figure4

RSに認めた15mm大のIIa+IIc病変、pit patternはV_w型で、メチレンブルー染色後のendocytoscopy観察ではEC3b(T1b癌の指標)であった。

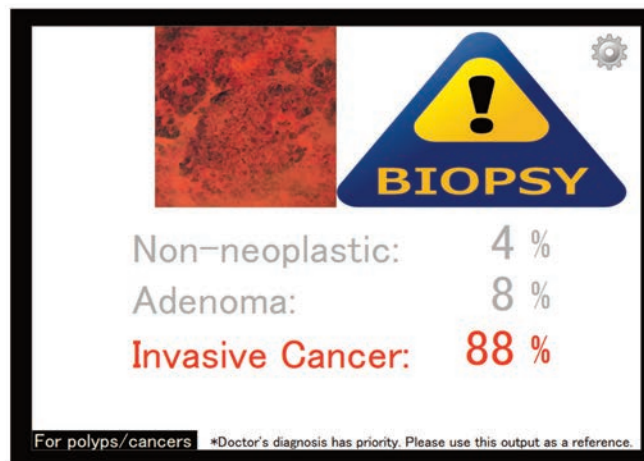


Figure5

Figure4の病変をendocytoscopy画像をEndoBRAIN-Plusで解析した結果、Invasive Cancerと結果出力された。

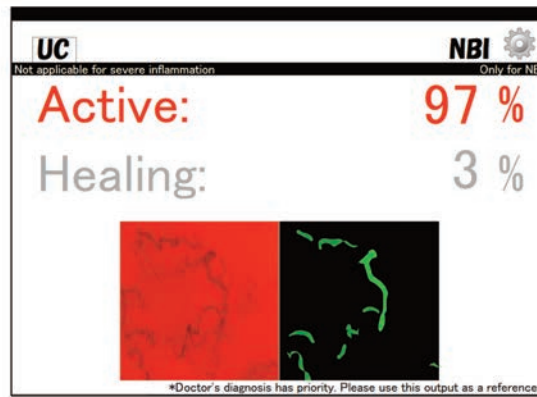
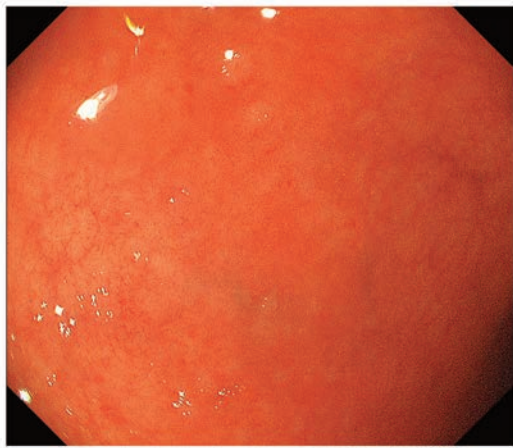


Figure6

軽度活動性のある潰瘍性大腸炎粘膜を NBI 併用 endocytoscopy で観察し EndoBRAIN-UC で解析した結果。

に関してAIが診断に迷う際には、内視鏡を動かしつつ複数枚の画像でAIの診断補助を確認することを推奨する。また、内視鏡医はEndoBRAIN-UCの結果を参考にしつつ、従来通り、内視鏡的寛解診断・症状・検体検査などを総合して治療方針を決定するべきである。

おわりに

現時点でEndoBRAINシリーズ以外に本邦で薬機法承認を取得しているAIは富士フィルム社のCAD-EYEとNECのWise Visionの2種類がある。CAD-EYEは富士フィルム社製の内視鏡システムに対応し、CADeとCADxの機能を併せ持っている。Wise Visionはオリンパス社、富士フィルム社、ペンタックス社の内視鏡システムに対応しているCADeであり幅広いユーザーが使用することができる。これらのAIはまだ日常臨床で使用され始めてから日が浅く、エビデンスも不十分である。すなわち、AIを使用することにより大腸癌罹患や死亡を減らすことができるのか？医療費抑制効果が本当になるのか？などは引き続き検証していく必要がある。

引用文献

- 1) Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooyen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med.* 2012;366(8):687-96.
- 2) van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *The American journal of gastroenterology.* 2006;101(2):343-50.
- 3) le Clercq CM, Bouwens MW, Rondagh EJ, Bakker CM, Keulen ET, de Ridder RJ, et al. Postcolonoscopy colorectal cancers are preventable: a population-based study. *Gut.* 2014;63(6):957-63.
- 4) Tajbakhsh N, Gurudu SR, Liang J. Automated Polyp Detection in Colonoscopy Videos Using Shape and Context Information. *IEEE Trans Med Imaging.* 2016;35(2):630-44.
- 5) Misawa M, Kudo SE, Mori Y, Cho T, Kataoka S, Yamauchi A, et al. Artificial Intelligence-Assisted Polyp Detection for Colonoscopy: Initial Experience. *Gastroenterology.* 2018;154(8):2027-9 e3.
- 6) Urban G, Tripathi P, Alkayali T, Mittal M, Jalali F, Karnes W, et al. Deep Learning Localizes and Identifies Polyps in Real Time With 96% Accuracy in Screening Colonoscopy. *Gastroenterology.* 2018;155(4):1069-78 e8.
- 7) Wang P, Xiao X, Glissen Brown JR, Berzin TM, Tu M, Xiong F, et al. Development and validation of a deep-learning algorithm for the detection of polyps during colonoscopy. *Nat Biomed Eng.* 2018;2(10):741-8.
- 8) Inoue H, Kazawa T, Sato Y, Satodate H, Sasajima K, Kudo SE, et al. In vivo observation of living cancer cells in the esophagus, stomach, and colon using catheter-type contact endoscope, "Endo-Cytoscopy system". *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2004;14(3):589-94, x-xi.
- 9) Kudo SE, Wakamura K, Ikehara N, Mori Y, Inoue H, Hamatani S. Diagnosis of colorectal lesions with a novel endocytoscopic classification - a pilot study. *Endoscopy.* 2011;43(10):869-75.
- 10) Mori Y, Kudo S, Ikehara N, Wakamura K, Wada Y, Kutsukawa M, et al. Comprehensive diagnostic ability of endocytoscopy compared with biopsy for colorectal neoplasms: a prospective randomized noninferiority trial. *Endoscopy.* 2013;45(02):98-105.

- 11) Kudo Se, Mori Y, Wakamura K, Ikehara N, Ichimasa K, Wada Y, et al. Endocytoscopy can provide additional diagnostic ability to magnifying chromoendoscopy for colorectal neoplasms. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014;29(1):83-90.
- 12) Kudo S-e, Misawa M, Wada Y, Nakamura H, Kataoka S, Maeda Y, et al. Endocytoscopic microvasculature evaluation is a reliable new diagnostic method for colorectal lesions (with video). *Gastrointestinal endoscopy*. 2015;82(5):912-23.
- 13) Kudo T, Kudo Se, Wakamura K, Mori Y, Misawa M, Hayashi T, et al. Diagnostic performance of endocytoscopy for evaluating the invasion depth of different morphological types of colorectal tumors. *Digestive Endoscopy*. 2015;27(7):755-62.
- 14) Maeda Y, Ohtsuka K, Kudo S-e, Wakamura K, Mori Y, Ogata N, et al. Endocytoscopic narrow-band imaging efficiency for evaluation of inflammatory activity in ulcerative colitis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2015;21(7):2108.



工藤 進英
Shinei Kudo

Profile

1947年（昭和22年）7月6日生
昭和大学横浜市北部病院 消化器センター長

略歴

| | |
|----------------|----------------------|
| 昭和 48年 3月 | 新潟大学 医学部卒業 |
| 昭和 48年 4月 | 新潟大学外科 入局 |
| 58年 5月 | 同 助手 |
| 60年 4月 | 秋田赤十字病院 外科部長 |
| 平成 4年 4月 | 同 胃腸センター長（兼任） |
| 12年 10月～26年 3月 | 昭和大学 医学部教授 |
| ～現在 | 横浜市北部病院 消化器センター長 |
| 13年 4月 ～現在 | 昭和大学 国際消化器内視鏡研修センター長 |
| ～26年 3月 | 横浜市北部病院 副院長（兼任） |
| 19年 8月 | 上海復旦大学附属華東医院 終身名誉教授 |
| 26年 11月 | 南京医科大学 客員教授 |
| 29年 4月～現在 | 昭和大学 特任教授 |

- 15) Mori Y, Kudo S-e, Wakamura K, Misawa M, Ogawa Y, Kutsukawa M, et al. Novel computer-aided diagnostic system for colorectal lesions by using endocytoscopy (with videos). *Gastrointestinal endoscopy*. 2015;81(3):621-9.
- 16) Mori Y, Kudo S-e, Chiu PWY, Singh R, Misawa M, Wakamura K, et al. Impact of an automated system for endocytoscopic diagnosis of small colorectal lesions: an international web-based study. *Endoscopy*. 2016;48(12):1110-8.
- 17) Misawa M, Kudo SE, Mori Y, Takeda K, Maeda Y, Kataoka S, et al. Accuracy of computer-aided diagnosis based on narrow-band imaging endocytoscopy for diagnosing colorectal lesions: comparison with experts. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2017;12(5):757-66.
- 18) Mori Y, Kudo SE, Misawa M, Saito Y, Ikematsu H, Hotta K, et al. Real-Time Use of Artificial Intelligence in Identification of Diminutive Polyps During Colonoscopy: A Prospective Study. *Annals of internal medicine*. 2018;169(6):357-66.

<医学博士>

昭和 61 年 1 月 10 日取得 新潟大学医学部

学位論文

Light-And Electron – MICROSCOPIC ANALYSIS OF COLORECTAL CARCINO – GENESIS INDUCED IN THE RAT BY 1, 2–DIMETHYLHYDRAZINE (*Acta Medical et Biologica*.33;35 59,1985)

<所属学会>

日本大腸検査学会 理事長、日本消化器内視鏡学会 名誉会員・学術評議員・指導医 日本消化器病学会 功労会員

日本内視鏡外科学会 特別会員 日本大腸肛門病学会 日本消化器癌発生学会 特別会員

Fellow of the American Gastroenterological Association (AGA)

Member of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE)

Member of the European Association for Gastroenterology and Endoscopy (EAGEN)

<賞>

平成 2 年 7 月 第 15 回 村上記念 “胃と腸” 賞 受賞

2 年 12 月 第 18 回 三越医学賞 受賞

平成 4 年 4 月 平成 4 年度 公益財団法人内視鏡医学研究振興財団顕彰／研究助成受賞

平成 23 (2011) 年 2011 年 UEGW 優秀演題賞 (UEGF awards the 12 best posters on the basis of scientific merit using the evaluation process of the UEGF Scientific Committee)

令和元年 5 月 日本消化器内視鏡学会・丹羽賞授賞

令和 2 年 1 月 内視鏡医学研究振興財団 顕彰受賞

<著書>

『早期大腸癌—平坦陥凹型へのアプローチ』(医学書院)

『Early Colorectal Cancer - Detection of Depressed Types of Colorectal Carcinoma』(Igaku-Shoin Ltd.,New York)

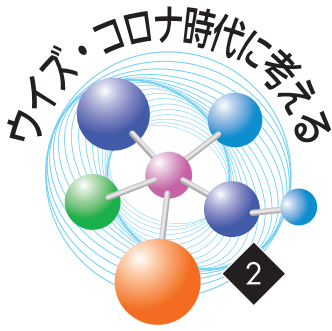
『大腸内視鏡挿入法』(第 1 版、第 2 版)(医学書院)

『大腸内視鏡治療』(医学書院)

『大腸がんでは死なせない』(土屋書店)

『大腸がん-これだけ知れば怖くない』(実業之日本社)

『逆境の中で咲く花は美しい』(幻冬舎) 他



With/Postコロナ時代の旅行に関する動向や意識の変化

五木田 玲子

Reiko Gokita

観光文化振興部 企画室長/主任研究員

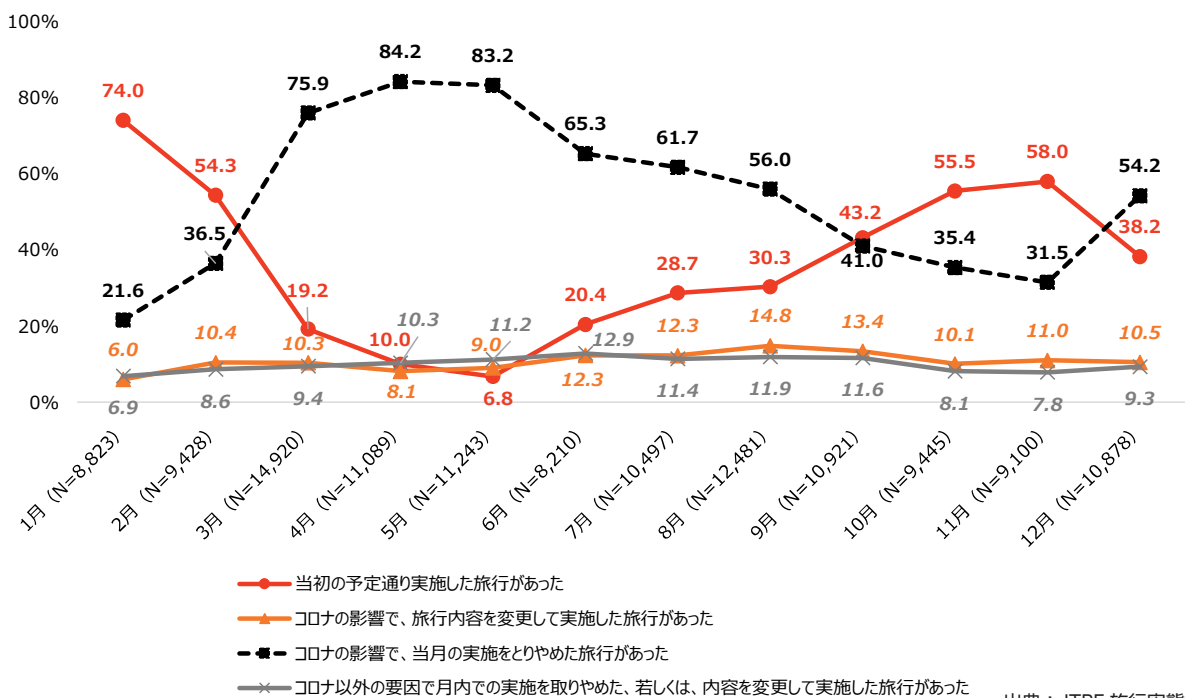
はじめに

コロナ禍は旅行市場に深刻な影響をもたらした。観光庁「旅行・観光消費動向調査」によると、2020年の日本国内の宿泊観光・レクリエーション延べ旅行者数は9,183万人で前年比46.5%減となった¹⁾。公益財団法人日本交通公社では、新型コロナウイルス感染症（以下、コロナ）の流行が旅行市場におよぼした影響把握を目的に、定期的を実施している「JTBF旅行実態調査」「JTBF旅行意識調査」の調査内容を拡充し、分析を進めている²⁾。このコロナ禍において、人々は旅行に関してどのように感じ、どのように行動したのか。本稿では、同調査結果からみえてきたWith/Postコロナ時代の旅行に関する意識や動向の変化を紹介する。

コロナ禍における国内観光旅行の実施状況

コロナ禍は旅行にどのような影響を与えたのだろうか。2020年国内宿泊観光・レクリエーション旅行（以下、国内観光旅行）において、「当初の予定通り実施

した旅行」は1月には74.0%を占めていたが、2月になると54.3%、3月は19.2%と、コロナの感染拡大にともない急激に減少し、1回目の緊急事態宣言が発出されていた5月には6.8%と1割を下回るまでに至った（図1）。6月以降は、国内旅行の喚起策として県民割等の旅行割引支援制度が各地で開始、7月末からは旅行代金が最大35%割引になるGoToトラベルが開始されたこともあり（東京は9月から開始）、予定通り実施した旅行は徐々に回復し、11月には58.0%に回復した。一方、「コロナの影響によって当月の実施をとりやめた旅行」は3月に急増し、緊急事態宣言発出下の4~5月には8割強が旅行をとりやめた。その後、旅行のとりやめは6月から11月にかけて31.5%まで減少したものの、第3波下となった12月に再び54.2%に増加した。いずれの年代も基本的には全体と同様の傾向であったが、コロナが報じられはじめた1月は、10代がコロナに敏感に反応し、他年代に比べてとりやめ率がやや高めとなった。2月以降は、男女ともに高齢者のほうがとりやめ率が高くなった。



出典：JTBF 旅行実態調査

図1 コロナ禍の国内観光・レクリエーション旅行への影響（日帰り含む・旅行を計画していた人のみ）【複数回答】

旅行をとりやめた理由は、年間を通して「自身の感染リスクを避けるため」や「同行者の感染リスクを避けるため」といった感染リスク回避が最多であり、これらの割合は3月が最も高く、徐々に低下している(表1)。もうひとつ注目したいのは、「自粛要請」である。1回目の緊急事態宣言が発出されていた4~5月は「自粛要請」が5割程度を占めており、影響が大きかったことがうかがえる。年代別の特徴としては、10~20代は全体的に様々な理由の選択率が高いことから複合的に判断してとりやめているのに対し、60~70代は感染リスク回避に回答が集中する傾向がうかがえた。

コロナ禍における国内観光旅行の動向

コロナ禍にどのような旅行が行われたのかについては、夏休みの8月を取り上げて前年と比較した(図2)。旅行先については、居住エリア近隣の旅行が大幅に増加した。この結果と連動し、旅行先までの主な交通手段では自家用車が25ポイント増加した一方、列車や飛行機等の公共交通は大幅減となった。密を避けるために自家用車を利用したい、コロナの感染拡大を域内でとどめようという意識から近場旅行が増えていたが、これをきっかけに地元を楽しむ・近場を楽しむという昔ながらの

表1 国内観光・レクリエーション旅行をとりやめた理由(コロナの影響で旅行をとりやめた人のみ)【複数回答】

| | 感染リスク回避 | 感染リスク回避 | 感染リスク回避 | 自粛要請 | 周りからの非難回避 | 家族や友人等からの助言 | 同行者の意向 | 旅行目的としていたイベント等の中止 | 旅行先への受入制限 | ツアー等参加予定の中止 | 新型コロナウイルスの影響による経済的要因 | 新型コロナウイルスの現地までの交通制限 | 新型コロナウイルスの対応で多忙 | その他 |
|--------------|---------|---------|---------|------|-----------|-------------|--------|-------------------|-----------|-------------|----------------------|---------------------|-----------------|-----|
| 1月(N=1,906) | 80.5 | 49.4 | 40.6 | 18.0 | 17.6 | 16.7 | 12.1 | 10.2 | 7.2 | 6.7 | 6.1 | 6.9 | 6.1 | 0.7 |
| 2月(N=3,439) | 80.1 | 53.2 | 44.8 | 21.2 | 16.4 | 16.4 | 12.0 | 12.8 | 6.3 | 5.6 | 3.5 | 4.5 | 4.2 | 0.8 |
| 3月(N=11,329) | 81.2 | 58.0 | 51.1 | 34.6 | 18.6 | 18.0 | 12.7 | 18.6 | 10.0 | 5.4 | 3.4 | 6.1 | 3.7 | 0.8 |
| 4月(N=9,340) | 79.7 | 53.6 | 46.3 | 44.4 | 23.6 | 16.8 | 11.2 | 17.0 | 14.2 | 6.7 | 3.5 | 10.1 | 3.6 | 0.7 |
| 5月(N=9,355) | 79.2 | 55.7 | 48.2 | 51.1 | 23.1 | 14.6 | 10.5 | 16.4 | 15.4 | 5.7 | 3.7 | 10.6 | 3.4 | 0.9 |
| 6月(N=5,360) | 75.6 | 48.6 | 42.8 | 36.5 | 20.7 | 14.1 | 10.2 | 18.6 | 15.0 | 8.1 | 4.4 | 11.8 | 4.0 | 1.1 |
| 7月(N=6,478) | 79.1 | 53.3 | 45.6 | 31.2 | 26.9 | 17.0 | 11.8 | 14.3 | 10.1 | 6.1 | 5.3 | 7.5 | 3.6 | 0.8 |
| 8月(N=6,984) | 78.3 | 55.9 | 49.1 | 29.1 | 27.3 | 17.4 | 10.9 | 11.3 | 7.8 | 4.0 | 5.4 | 5.6 | 2.9 | 1.0 |
| 9月(N=4,478) | 76.8 | 50.8 | 43.1 | 24.4 | 23.7 | 15.5 | 11.4 | 12.6 | 7.5 | 5.2 | 5.2 | 6.3 | 3.0 | 1.1 |
| 10月(N=3,341) | 81.8 | 54.8 | 41.7 | 20.1 | 18.8 | 12.0 | 10.0 | 8.2 | 4.9 | 4.0 | 4.0 | 4.6 | 3.6 | 1.8 |
| 11月(N=2,862) | 80.3 | 52.5 | 40.6 | 20.4 | 19.5 | 13.0 | 10.8 | 7.1 | 4.6 | 4.0 | 3.9 | 3.6 | 3.5 | 1.6 |
| 12月(N=5,897) | 77.7 | 56.0 | 47.3 | 27.0 | 20.8 | 14.9 | 10.4 | 5.7 | 4.1 | 3.6 | 3.2 | 2.9 | 2.4 | 3.0 |

出典：JTBF 旅行実態調査

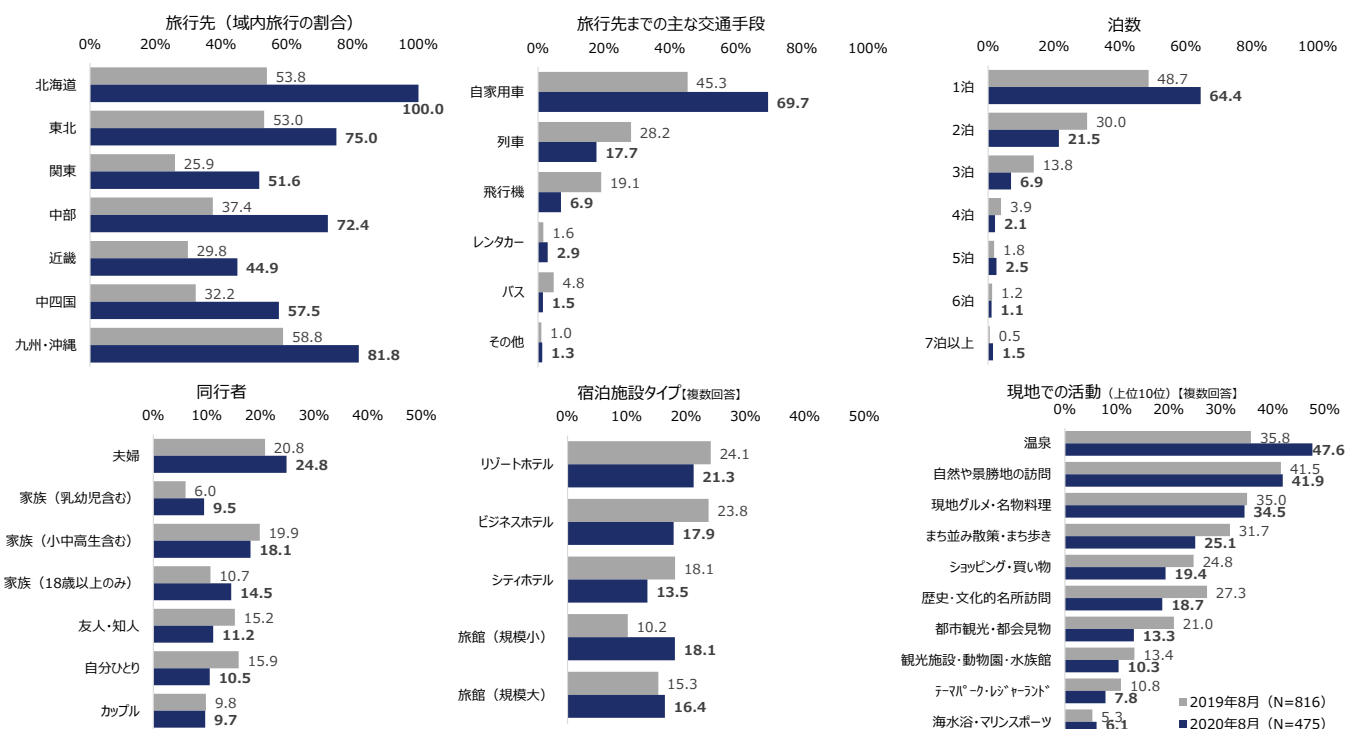


図2 2020年8月の旅行内容(前年同月との比較)

出典：JTBF 旅行実態調査

旅も見直された。また、近距離旅行にシフトしたこともあり、泊数は1泊が15ポイント増加し、滞在日数が短縮化した。同行者は、夫婦を含め、同居する家族での旅行が前年に比べて増加し、友人・知人旅行が減少した。宿泊施設タイプについても密を避けるため規模が小さめの旅館が好まれた。活動内容をみると、「温泉」「自然や景勝地の訪問」が増加した一方で、「まちなみ散策」や「歴史・文化名所訪問」、「都市観光」の減少幅が大きい。上位以外の活動を含めても、前年同期比プラスは温泉と野外活動（自然景観、アウトドア、リゾート滞在（高原）、アウトドア体験、登山・トレッキング、海水浴・マリンスポーツ、マラソン・ジョギング）のみで、1回の旅行あたりの平均活動数は減少した（2019年：3.30、2020年：2.86）。旅行先が近場になったり、泊数が短くなったたりしたことも関連しているが、3密回避や衛生管理を意識することは行動範囲や活動を厳選することにもつ

ながり、1つ1つの訪問先や活動の安全性や質を吟味して行動するようになってきている。総じて、コロナ禍には不特定多数との接触を避けた旅行スタイルが選好された。

では、コロナ禍での旅行実施にあたってはどのような気持ちだったのか（表2）。1～2月は「コロナに対する不安は感じなかった」「今の状況では自分にあまりかわりはないと思った」が目立ったが、3月になるとそれらは上位ではあるものの割合は減少した。4月以降は「心配しても仕方ないと思った」が最多で推移したが、12月には「コロナに対する不安は感じない」も同程度に増加した。なお、マスク着用、手洗い・うがい等、徐々に旅行先での感染対策の徹底が進み、「特に何もしていない」は月を追うごとに減少、10月以降は1%未満にとどまった（表3）。

表2 コロナ禍での国内旅行実施にあたっての気持ち【複数回答】

(%)

| | コロナに対する不安は感じない | 心配しても仕方ない | 旅行先の観光地を応援したい | 値段が通常より安い | 旅行先の感染者数が少ないので安心 | 経済の停滞は避けるべき | 行きたい旅行 | 外国人観光客が少ない | 今の状況では自分にあまりかわりはない | 同行者の考えに応じた | 迷惑はかからない | 記念日旅行など今しか楽しめない旅行 | どこも空いている | 休暇が変更できない | 自分は感染しない | キャンセル料が嫌 | 旅行の中止や変更が面倒 | 感染しても発症しない・軽症で済む | 兼ねるので仕方ない | 冠婚葬祭を耐えられない | 自粛には耐えられない | その他 |
|------------|----------------|-----------|---------------|-----------|------------------|-------------|--------|------------|--------------------|------------|----------|-------------------|----------|-----------|----------|----------|-------------|------------------|-----------|-------------|------------|-----|
| 1月(N=886) | 66.4 | 13.9 | 3.3 | 1.2 | 8.2 | 4.3 | 6.7 | 4.3 | 30.2 | 3.4 | 6.5 | 2.9 | 2.1 | 3.6 | 6.5 | 4.3 | 3.0 | 5.9 | 1.5 | 1.4 | 9.8 | |
| 2月(N=698) | 37.0 | 19.8 | 7.9 | 2.4 | 14.6 | 5.7 | 12.9 | 9.9 | 26.8 | 7.3 | 6.7 | 6.7 | 4.3 | 7.9 | 8.7 | 8.0 | 3.6 | 5.2 | 1.6 | 1.6 | 5.9 | |
| 3月(N=496) | 26.2 | 19.8 | 12.7 | 4.6 | 21.0 | 6.3 | 18.3 | 11.5 | 19.0 | 11.9 | 8.1 | 10.3 | 9.1 | 8.1 | 6.3 | 7.7 | 3.8 | 4.0 | 2.6 | 2.6 | 7.5 | |
| 4月(N=450) | 20.4 | 26.2 | 12.9 | 5.1 | 17.3 | 10.2 | 13.8 | 10.2 | 17.3 | 10.7 | 7.6 | 8.7 | 9.8 | 10.7 | 10.9 | 9.6 | 4.0 | 6.4 | 2.0 | 5.8 | 4.0 | |
| 5月(N=231) | 20.3 | 33.8 | 14.3 | 3.9 | 19.9 | 11.7 | 11.3 | 6.1 | 11.3 | 8.2 | 7.8 | 5.2 | 11.3 | 12.6 | 10.4 | 5.2 | 2.6 | 8.7 | 4.3 | 6.1 | 2.6 | |
| 6月(N=720) | 21.7 | 27.9 | 24.0 | 12.8 | 24.9 | 13.8 | 10.1 | 11.8 | 11.5 | 9.0 | 7.8 | 3.2 | 10.0 | 6.0 | 4.9 | 2.2 | 1.4 | 2.8 | 0.8 | 5.0 | 5.3 | |
| 7月(N=415) | 20.2 | 33.3 | 21.9 | 12.3 | 21.4 | 11.3 | 14.2 | 10.8 | 11.1 | 9.9 | 6.5 | 3.9 | 11.6 | 5.1 | 5.5 | 3.9 | 2.7 | 5.1 | 2.7 | 4.6 | 3.4 | |
| 8月(N=475) | 22.5 | 37.5 | 18.7 | 14.7 | 21.3 | 11.8 | 13.3 | 10.3 | 10.5 | 11.8 | 9.7 | 6.9 | 8.8 | 5.3 | 4.2 | 2.5 | 0.4 | 2.9 | 2.3 | 6.1 | 2.3 | |
| 9月(N=640) | 23.9 | 36.1 | 21.3 | 20.0 | 19.5 | 14.2 | 13.6 | 10.6 | 9.8 | 9.5 | 6.6 | 5.0 | 6.7 | 4.2 | 4.5 | 2.0 | 1.4 | 3.8 | 1.3 | 6.1 | 4.4 | |
| 10月(N=754) | 20.2 | 25.1 | 21.4 | 19.0 | 24.1 | 11.3 | 16.4 | 11.0 | 10.2 | 12.5 | 5.6 | 9.3 | 5.3 | 6.0 | 4.6 | 5.4 | 2.8 | 2.9 | 1.3 | 2.4 | 3.1 | |
| 11月(N=426) | 25.8 | 28.2 | 26.1 | 23.2 | 21.1 | 16.9 | 17.6 | 13.6 | 11.7 | 9.2 | 6.8 | 7.3 | 6.8 | 7.3 | 5.2 | 3.3 | 2.3 | 3.3 | 1.6 | 4.0 | 3.8 | |
| 12月(N=324) | 31.8 | 31.2 | 21.9 | 21.0 | 19.4 | 16.0 | 15.7 | 10.2 | 9.3 | 9.0 | 6.5 | 6.2 | 5.9 | 4.9 | 4.3 | 4.3 | 2.8 | 2.5 | 2.5 | 2.2 | 4.6 | |

出典：JTBF 旅行実態調査

表3 旅行中に実施したコロナ対策【複数回答】

(%)

| | マスクの着用 | 除菌剤の励行・徹底 | 設置されている除菌剤の励行・徹底 | 手洗い・うがいの励行・徹底 | 除菌剤の携行 | ディスタンスの確保 | 多数が集まる密閉空間の回避 | 密閉空間の回避 | 換気の悪い換気空間の回避 | 飲食時の注意 *ヒューフエ、食パ歩き回避等 | 不特定多数が触れる箇所をなるべく触らない | 間近での会話等密閉空間の回避 | その他 | 特に何もしていない |
|------------|--------|-----------|------------------|---------------|--------|-----------|---------------|---------|--------------|--------------------------|----------------------|----------------|-----|-----------|
| 1月(N=886) | 36.1 | 18.6 | 30.8 | 22.9 | 8.2 | 10.9 | 11.5 | 7.4 | 11.2 | 7.4 | 1.0 | 47.4 | | |
| 2月(N=698) | 59.7 | 37.2 | 53.4 | 40.7 | 17.9 | 23.4 | 24.1 | 15.3 | 24.1 | 16.0 | 0.4 | 19.5 | | |
| 3月(N=496) | 75.0 | 54.6 | 64.7 | 51.8 | 32.7 | 41.9 | 39.5 | 29.0 | 34.7 | 30.0 | 0.6 | 9.1 | | |
| 4月(N=450) | 81.3 | 52.7 | 61.3 | 52.2 | 34.4 | 43.6 | 38.9 | 27.8 | 36.4 | 27.3 | 0.4 | 4.2 | | |
| 5月(N=231) | 80.1 | 57.1 | 61.5 | 49.8 | 35.5 | 35.1 | 36.4 | 24.2 | 30.7 | 22.5 | 0.0 | 3.9 | | |
| 6月(N=720) | 92.9 | 73.9 | 74.0 | 61.1 | 46.9 | 47.9 | 43.5 | 35.3 | 42.2 | 31.7 | 0.6 | 1.8 | | |
| 7月(N=415) | 94.7 | 71.8 | 70.4 | 61.0 | 49.6 | 53.3 | 45.1 | 33.7 | 41.0 | 34.0 | 0.2 | 1.0 | | |
| 8月(N=475) | 94.1 | 76.6 | 74.7 | 64.6 | 50.5 | 53.3 | 48.4 | 36.0 | 40.4 | 33.9 | 0.6 | 1.9 | | |
| 9月(N=640) | 95.2 | 78.1 | 72.2 | 61.4 | 49.7 | 50.5 | 45.6 | 33.8 | 39.5 | 33.3 | 0.0 | 1.6 | | |
| 10月(N=754) | 97.7 | 82.0 | 75.1 | 66.4 | 56.2 | 55.2 | 47.7 | 44.2 | 44.8 | 40.2 | 0.1 | 0.5 | | |
| 11月(N=426) | 97.2 | 83.3 | 77.9 | 66.9 | 60.3 | 56.6 | 53.1 | 47.7 | 49.3 | 46.0 | 0.0 | 0.2 | | |
| 12月(N=324) | 96.0 | 80.2 | 77.8 | 63.9 | 59.9 | 55.2 | 53.4 | 45.1 | 44.4 | 43.2 | 0.3 | 0.9 | | |

出典：JTBF 旅行実態調査

コロナ禍における旅行意識

「なぜ旅行に行きたいか」「どのような旅行に行きたいか」といった旅行に対する基本的な欲求は、コロナ禍を経て変化したのだろうか。旅行に行きたいと思う動機について尋ねたところ、「旅先のおいしいものを求めて」が最も多く、「日常生活から解放されるため」が続いた(図3左)。これらの順位と割合はコロナ禍前からほぼ変動はなく、中長期的なトレンドをみても感染症流行に関わらず多くの人々が旅行に求める普遍的な動機となっている。行ってみたい旅行タイプの中長期的なトレンドをみても上位の項目に大きな変動はなく、「自然観光」「温泉」は感染症流行の影響によらず人気が高い旅行タイプとなっている(図3右)。コロナ禍において野外の活動に注目が集まっているが、「自然観光」はこの20年間、常に人気の旅行タイプであった。

コロナ禍における旅行で行きたい地域としては、半数近くが「あまり人が密集しない地域」を挙げた(図4)。あまり行きたくない地域としても「人が密集しやすい地域」が挙げられ、密を回避する傾向にある。「感染症対策」についても行きたくない地域・行きたくない地域ともに上位となった。このことから、「公衆衛生の徹底」「混雑回避策の徹底」といった感染症拡大防止策を、地域を選ぶにあたっての必要条件として捉えていることがわかる。

コロナ禍を経て旅行先の選択や旅行先での行動が変化するか否かを尋ねたところ、5月時点では「わからない」が半数弱を占めたが、12月時点では「変化する」が81.7%を占めた(図5左)。旅行の計画や旅先での行動で意識することとしては、「混雑場所の回避」「混雑日・時期・季節の回避」「混雑時間の回避」「混雑状況の事前確認」など密を避ける行動が上位に目立つ(図5右)。「不特定多数が参加する団体ツアーへの参加自粛」「バスツアーへの参加自粛」など、ツアー参加を控える行動も強く意識されている。

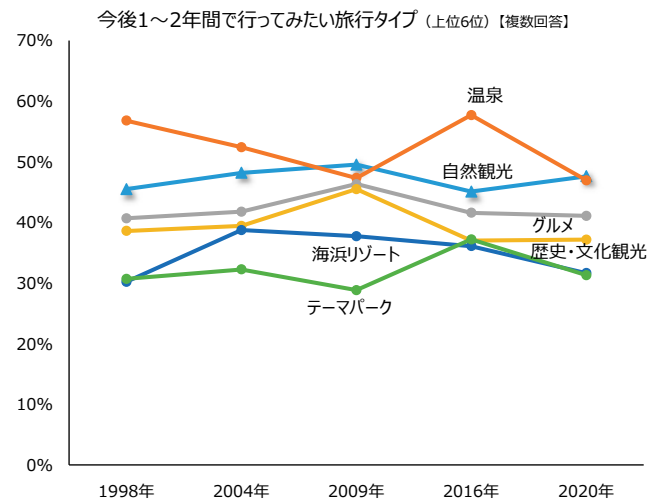
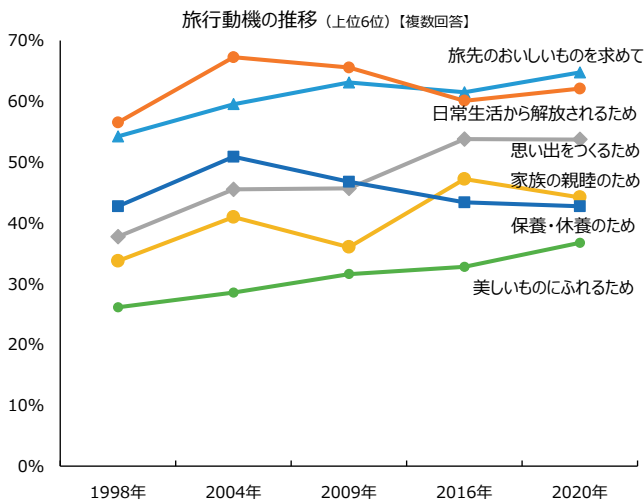


図3 旅行に対する基本的な欲求の経年推移

出典：JTBF 旅行意識調査 (5月調査)

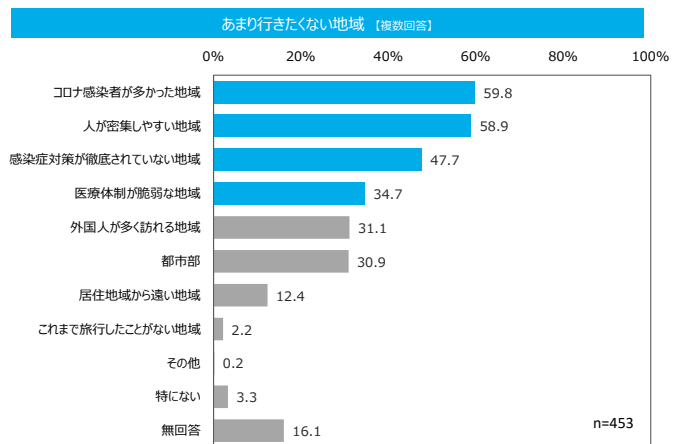
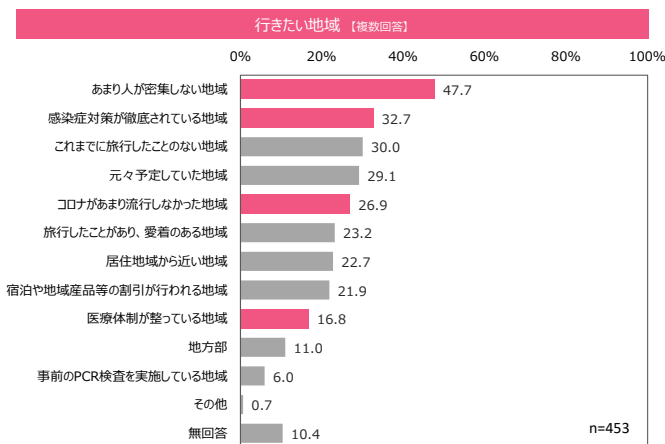


図4 コロナ禍における旅行で行きたい地域・行きたくない地域(コロナ禍に旅行に行きたいと回答した人のみ)

出典：JTBF 旅行意識調査 (12月調査)

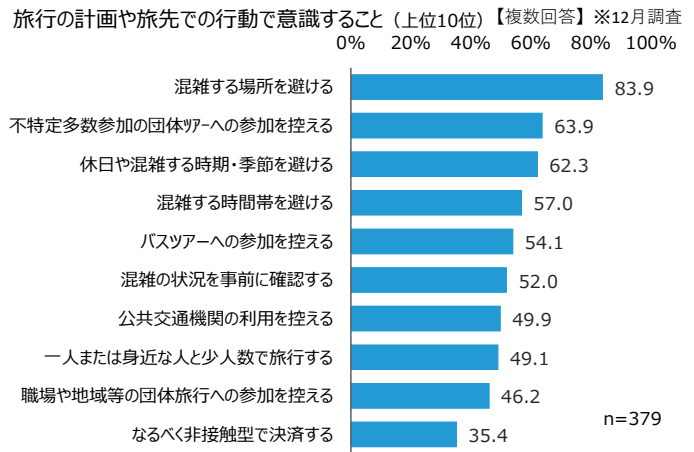
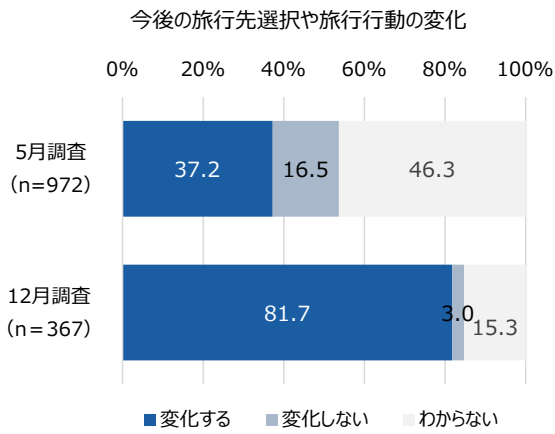


図5 今後の旅行先選択や旅行行動 (旅行に行きたいと回答した人のみ)

出典：JTBF 旅行意識調査

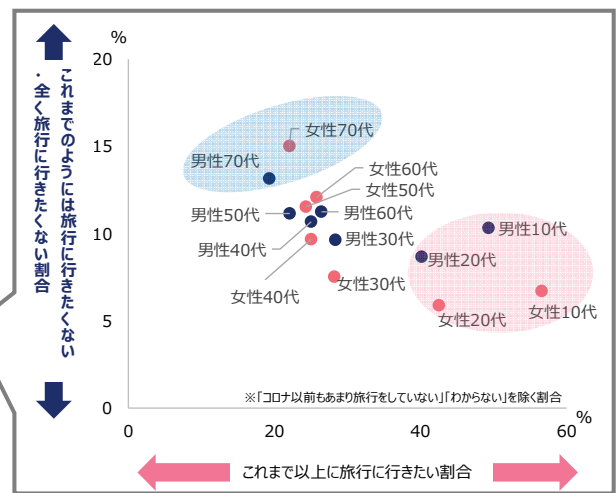
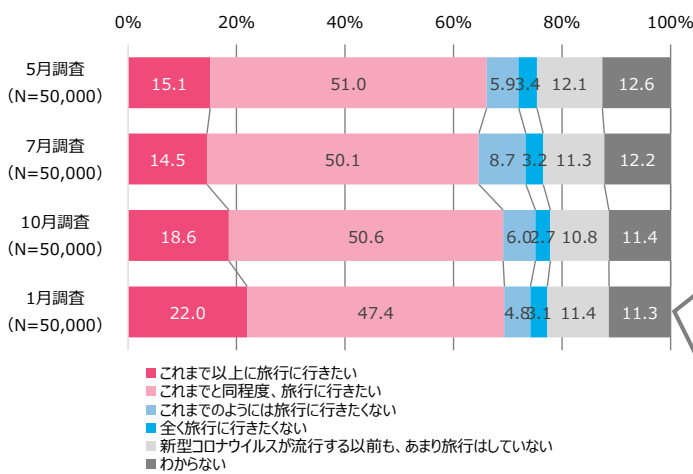


図6 新型コロナウイルス収束後の旅行意向

出典：JTBF 旅行実態調査

コロナ収束後の旅行意向

コロナが収束した後の旅行意向をみると、直近の1月調査では「これまで以上に旅行に行きたい」が22.0%となり、調査開始以降、最も高い割合となった(図6左)。コロナ禍が長期化するにつれ、人々の旅行意向は徐々に高まっている。なお、5月調査は新規感染者数が減少傾向だった時期、7月調査は第2波に向けて感染拡大していた時期、10月調査は国内旅行喚起策であるGoToトラベルに東京が関わった時期、1月調査は急速な感染拡大に伴い第2回目の緊急事態宣言が発出された時期にそれぞれ実施したものである。当初、旅行意向はコロナの感染状況と連動して変動する、つまり感染拡大期に実施する調査では旅行意向は低くなるという仮説を持っていたが、調査結果より、コロナ禍が長期化するにつれ、自粛してきた分を発散させたい、旅行に行きたいという思いが増していることがわかった。

1月調査の結果では、「これまで以上に旅行に行きたい」「これまでと同程度旅行に行きたい」をあわせて、7割が旅行に行きたいと回答した。その一方で、「これまでのようには旅行に行きたくない」「まったく旅行に行きたくない」も1割弱を占めており、今後、旅行市場から欠落する可能性が高いと考えられる。では、この旅行市場から欠落する層は誰なのか。性・年代別にみたところ、男女とも10~20代は積極的な旅行意向を示したのに対し、70代は旅行を控えがちになっている傾向が読み取れた(図6右)。また、普段の旅行頻度別にコロナ収束後の旅行意向について見ると、旅行頻度が高いほど、旅行意向が高い傾向にあった。つまり、旅行に行く人はより行く、行かない人はより行かなくなる、と二極化が進む可能性が高い。

調査概要

| 調査名 | JTBF旅行実態調査 | | JTBF旅行意識調査 |
|--------|--|--|---|
| | 全体調査 | トリップ調査 国内宿泊観光旅行*1 | |
| 調査対象 | — | 全国16～79歳の男女 期間中に観光・レクリエーション旅行を 実施した人 調査会社のパネルより抽出*2 | 全国18～79歳の男女 調査会社のパネルより抽出*3 |
| 調査方法 | ウェブ調査 | | 郵送自記式調査 |
| 調査時期 | 第1回：2020/5/1～11（1-3月の旅行実態） 第2回：2020/7/9～15（4-6月の旅行実態） 第3回：2020/10/1～7（7-9月の旅行実態） 第4回：2021/1/7～14（10-12月の旅行実態） | | 第1回：2020/5/20～6/5 第2回：2020/11/26～12/10 |
| 標本の大きさ | 各回 50,000 | 第1回：1,451 第2回：1,069 第3回：1,043 第4回：1,016 | 第1回：1,472 第2回：1,464 |
| トリップ数 | — | 第1回：2,080 第2回：1,401 第3回：1,530 第4回：1,504 | — |

*1：海外観光旅行も調査対象としているが、第2～4回の海外観光旅行実施状況が不透明であるため、今回の分析対象からは除外。

*2：国勢調査時の人口（地域・性別・年代）に基づき、調査会社のモニターを割り当て。ただし、一部若年層および高齢層において不足した属性あり。

*3：国勢調査時の人口に基づき、住宅地図データベースから世帯を抽出し、個人を割り当てた。これにより、地域、性年代の偏りなく調査対象を抽出した。

おわりに

コロナ禍においても旅行に対する基本的な欲求は変わらないが、旅行実施の具体的な場面では感染リスク回避を意識して行動は変化する。コロナ禍を受けて従来の旅行のあり方全てが覆されるわけではなく、より直接的に影響を受け変わっていく部分とゆるがない本質的な部分とが存在する。旅行に対する意識や行動は社会状況の影響を受け刻一刻と変化する。コロナの流行が旅行者の意識や行動にどのような影響を与えるのか、今後も継続的に調査を進め、データを更新・蓄積していきたい。

文献

- 1) 観光庁「旅行・観光消費動向調査」
<https://www.mlit.go.jp/kankocho/siryou/toukei/shouuhidoukou.html>
- 2) 公益財団法人日本交通公社「新型コロナウイルス感染症流行下の日本人旅行者の動向」
<https://www.jtb.or.jp/research/theme/statistics/statistics-tourist/>



五木田 玲子
Reiko Gokita

Profile

略歴

公益財団法人日本交通公社 観光文化振興部 企画室長
民間マーケティングリサーチ会社を経て、2006年財団法人日本交通公社（現、公益財団法人日本交通公社）に入社。2020年9月観光地域研究部 市場調査室長、2021年4月より現職。専門領域は自然観光地の利用者意識、観光統計、満足度調査、地域資源の活用など。観光客や住民を対象とした実態・意識調査等の受託調査を担当するとともに、日本人旅行者の需要と実態を中長期的に把握している当財団の独自調査「JTBF 旅行意識調査」や「JTBF 旅行実態調査」を担当。

JavaScript で直線回帰から Egger の検定の実行

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

第47回「JavaScriptを用いるメタアナリシス」ではEdge、Chrome、Safariなどのウェブブラウザで開いたウェブページ上でメタアナリシスを実行し、Forest plot、Funnel plotを作成するスクリプトについて解説した。JavaScriptで作成したプログラムはWindows、Mac、iOS、AndroidなどいずれのOSでも、PC、タブレット、スマートフォンのいずれのデバイスでも動作する。

解析用のデータ作成には、Microsoft Excel、Google スプレッドシート、Numbersなどを用いることができる。各研究から抽出したデータを、メタアナリシス用に、表形式でまとめ、そのデータをウェブページのテキストフィールドに貼り付けて、効果指標を選択して、Do Meta-analysis ボタンをクリックすると結果が得られる。各セルのデータはタブで区切られ、行の最後は改行となる。labelのカラムに、介入の名称や効果指標のタイプを入力する。

その後、サンプルデータを用意し、ボタンをクリックすることで、データをテキストエリアに出力し、それらをCopy to Clipboard ボタンをクリックしてクリップボードを介して、Excel に貼り付けて、データ形式を確認したり、それらに対する解析を試したり、データを書き換えてメタアナリシスができるようにした(図1)¹。なお、ランダム効果モデルはDerSimonian-Laird 法に従っている。

また、リスク比、オッズ比、ハザード比の場合は、EventあるいはReverseの選択によって、前者で解析対象データのrcおよびrtの人数をアウトカムのイベントが生じた人数として効果指標の値を計算するか、後者で、ncおよびntからrc、rtを引き算した人数から効果指標の値を計算するかを設定できる。例えば、治癒した人数が入力されている場合、Reverseに設定すると、治癒しなかった人数に対するリスク比やオッズ比を計算することになる。ハザード比の場合は、ハザード比の自然対数の値の正負をそのまま用いるか、正負を逆にして計算するかを設定できるので、例えば死亡をアウトカムにするか生存をアウトカムにするかを切り替

えることができる。

さて、出版バイアスの統計学的解析手法として、メタアナリシスでは、Funnel plotの非対称性を検討する方法である、Eggerの検定¹⁾とBeggの検定²⁾が広く用いられている³⁾。現バージョンのMeta-analysis IZでは、Rを起動しておき、右の方のEB ボタンをクリックして、Rの新規エディタに貼り付け、Windowsの場合は、1行目、Macの場合は、2行目にカーソルを置いた状態で、下段のテキストエリアに得られた結果をCopy to Clipboard ボタンをクリックしてから、Rに戻って実行ボタンをクリック(またはCtrl+R、Macの場合はCommand+Enter)すると、Eggerの検定とBeggの検定の結果が得られる。なお、著者が提供しているウェブサイトuseRs⁴⁾でのメタアナリシスでは、Viechtbauer W氏⁵⁾の作成したRのmetaforパッケージ⁶⁾を用い、ランダム効果モデルとしてRestricted maximum likelihood (REML) 法を用いているので、得られる数値に若干の相違があるが、ほぼ同じ結果が得られる。

今回は、Eggerの検定を、Rを用いずに、JavaScriptで実行することを試みた。Eggerの検定はメタアナリシスの効果指標の値を従属変数とし、効果指標の標準誤差を説明変数として、直線回帰を検討する方法であるが、各研究のサンプルサイズは様々なので、直線回帰分析の際に残差平方にサンプルサイズに応じた重みを掛け算して総和を求める重みづけ直線回帰分析が必要になる。重みには、分散の逆数が用いられる。

第47回でも述べたように、JavaScriptでは数値計算の関数がMath関数として提供されている。また、統計関数のライブラリとして、jStat.jsが公開されている⁷⁾ので、これを読み込んで使用する²⁾。しかし、重みづけ直線回帰分析に必要な計算のための関数がすべて用意されているわけではないので、JavaScriptで、自分でスクリプトを記述し、新たに関数を作成する必要があ

¹ Meta-analysis IZ <https://stat.zanet.biz/sr/meta-analysis.htm>

² HTML の<head></head>の中に、<script type="text/JavaScript" src="https://stat.zanet.biz/js/jstat.js"></script>の様にjstat.jsへのリンクを記述する必要がある。jstat.jsへのパスはローカルでもウェブサーバーでも可能。

Meta-analysis IZ

Sample data:

| author | nc | rc | nt | rt | label |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|-------------|
| Salminen P 2015 | 215 | 215 | 227 | 172 | Author Year |
| Vons C 2011 | 104 | 104 | 111 | 81 | Surgery |
| Styrud J 2006 | 124 | 124 | 128 | 112 | Antibiotics |
| Eriksson S 1995 | 20 | 20 | 20 | 13 | Healing |
| | | | | | Risk Ratio |
| | | | | | RR |

Effect measures:

| Study Id | nc | rc | nt | rt | RR | Lower | Upper | %Weight | yi | vi |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|-------|-------|-------|---------|----------------------|----|
| Salminen P 2015 | 215 | 215 | 227 | 172 | 0.758 | 0.704 | 0.817 | 32.0 | -0.2766308943426639 | |
| Vons C 2011 | 104 | 104 | 111 | 81 | 0.731 | 0.652 | 0.820 | 26.6 | -0.31312257229561996 | |
| Styrud J 2006 | 124 | 124 | 128 | 112 | 0.876 | 0.819 | 0.936 | 32.9 | -0.13285116131965852 | |
| Eriksson S 1995 | 20 | 20 | 20 | 13 | 0.659 | 0.475 | 0.912 | 8.6 | -0.41773520069997866 | |

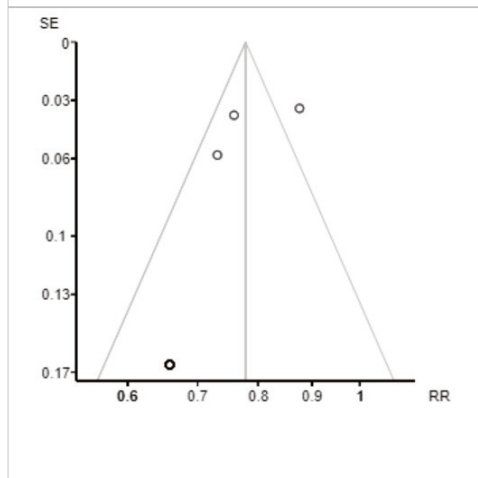
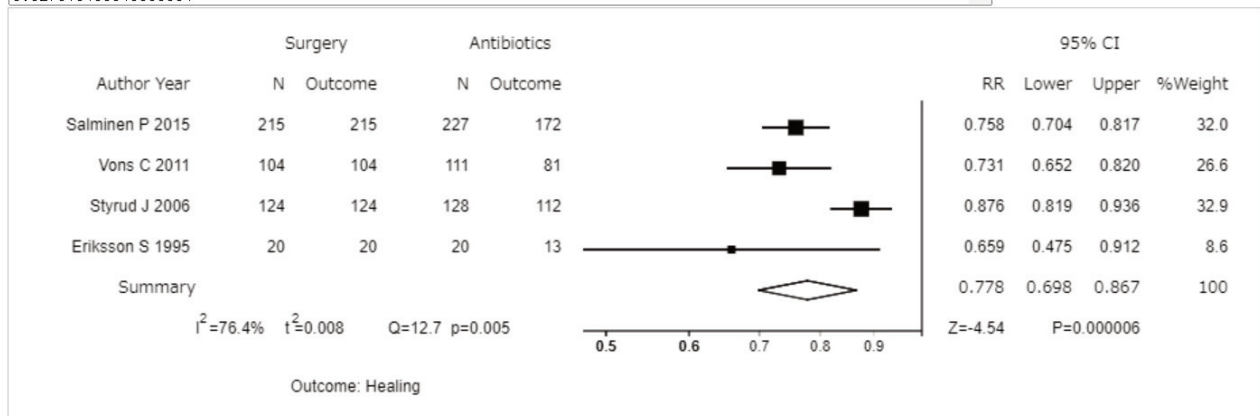


図1 Meta-analysis IZ。二値変数に対するリスク比の実例。

Sample data:の Dichotomous をクリックし、Effect measures:は Risk Ratio、Event の設定で、Do Meta-analysis ボタンをクリックするして得られた結果。Do Meta-analysis ボタンは Forest plot と Funnel plot が表示されると、Hide Plots に変わる。

る。また演算が正しいことを確認する必要もあるので、以下の手順で作業を進めた。

- 例題を取り上げている、ウェブサイトとして、Zaiontz C氏のREAL STATISTICS USING EXCEL[®]のExcelを用いた多数の統計解析ツールの中から、Weighted Regression Basics[®]を参考にし、直線回帰のためのmatrix行列の演算式を作成する。なお、Zaiontz C氏の素晴らしいサイトでは、さまざまな統計解析のためのExcel Bookが提供されている。
- Rでスクリプトを記述し、直線回帰の関数である、lm()を用いて、上記の例題のデータで結果を確認す

- るとともに、Rの行列演算の関数を用いても同じ結果が得られることを確認する。なお、metaforではEggerの検定にはlm()関数を用いている。
- Rでmetaforパッケージを用いてメタアナリシスを実行し、Eggerの検定のためのregtest()関数、Beggの検定のためのranktest()関数で結果を確認する。ただし、今回はranktest()の代わりにJavaScriptのスクリプトは作成しない。なお、Beggの検定はKendall's correlation coefficientを求めるノンパラメトリックな方法であり、metaforのranktestでは、Rのcor.test()関数が用いられている。

- D. Meta-analysis IZで得られた、効果指標の値と標準誤差、分散からRでlm()関数を用いた直線回帰分析の結果とJavaScriptで記述したスクリプトで解析した結果を確認し、metaforのregtest()関数を用いるEggerの検定と同じ結果が得られることを確認する。
- E. Eggerの検定のためのJavaScriptのスクリプトをMeta-analysis IZのスクリプトに追加し、結果を確認する。

A. 直線回帰分析のための行列の演算式

Zaiontz C氏の解説には直線回帰分析に必要な事項がすべて解説されており、Excelの関数を用いた、実際のスプレッドシートが公開されている¹⁰⁾。直線回帰で用いられる演算については、書籍やさまざまなウェブページで解説されているが、今回は主に氏のウェブページの解説を参考に、直線回帰分析で行われる行列の演算式を表1にまとめた。行列の演算式だけでなく、著者の作成したRのスクリプトも合わせて記述してある。

表1 重みづけ直線回帰で用いる演算

| 式番号 | 行列演算 ^{a,b,c} | Rのスクリプト ^d | 解説 |
|-----|---|--|---|
| 1 | $B=(X^T W X)^{-1} X^T W Y$ なお、重みづけをしない直線回帰分析では $B=(X^T X)^{-1} X^T Y$ | <code>betaw=solve(t(X)%*%W%*%X)%*%t(X)%*%W%*%y</code> なお、重みづけをしない直線回帰分析では <code>beta=solve(t(X)%*%X)%*%t(X)%*%y</code> | 演算結果Bまたはbetawは切片 b_0 と係数 b_1 を含む行列(2行1列) ^e 。Xは説明変数の行列で、サンプル数nの場合、1列目はすべて1に、2列目を説明変数の値に設定 ^e 。Yは従属変数の行列で、1列でサンプル数n分の行。Wは重みの行列(n × n)で対角要素に重みの値を設定。最小二乗法では $\sum w_i (y_i - \hat{y}_i)^2$ が最小になる切片と係数を求める。 |
| 2 | $\hat{Y}=B^T X$ | <code>Yhat=t(betaw)%*%X</code> | Yはデータの値、 \hat{Y} は説明変数と係数の積+切片。 $\hat{y}_i = b_0 + b_1 x_i$ |
| 3 | $E=Y - \hat{Y}$ | <code>E=y-Yhat</code> | $e_i = y_i - \hat{y}_i$ |
| 4 | $SS_{res}=Y^T W Y - \hat{Y}^T W Y$ または、 $SS_{res}=E^T W E$ | <code>SSres=t(y)%*%W%*%y-Yhat%*%W%*%y</code> または、 <code>SSres=E%*%W%*%t(E)</code> | 重みづけした残渣平方の総和(誤差の平方和) $\sum w_i (y_i - \hat{y}_i)^2$ |
| 5 | $MS_{res}=SS_{res}/df_{res}$ | <code>dfres=n-k-1;MSres=SSres/dfres</code> | 残渣平方の平均(誤差の平方和の平均)。残渣平方の平均の自由度 $df_{res}=n-k-1$ で割り算。 |
| 6 | $SS_T=Y^T W Y - (1^T W Y)^2 / 1^T W 1$ | <code>ones=rep(1,n);SST=t(y)%*%W%*%y-(t(ones)%*%W%*%y)^2/t(ones)%*%W%*%ones</code> | SS_T 二乗和の全和。1はn行1列の行列で全要素に1を設定。 $1^T W = \sum w_i$; $1^T W 1 = \sum w_i$ |
| 7 | $MS_T=SS_T/df_T$ | <code>dfres=n-k-1;MSres=SSres/dfres</code> | MS_T 二乗和の全平均。全平均の自由度 $df_T = n-1$ で割り算。 |
| 8 | $SS_{reg}=SST-SS_{res}$ または、 $SS_{reg}=\hat{Y}^T W Y - (1^T W Y)^2 / 1^T W 1$ | <code>SSreg=SST-SSres</code> | SS_{reg} 回帰の二乗和。 |
| 9 | $MS_{reg}=SS_{reg}/df_{reg}$ | <code>dfreg=k;MSreg=SSreg/dfreg</code> | MS_{reg} 回帰の二乗和の平均。自由度 $df_{reg}=k$ で割り算。 |
| 10 | $covm=MS_{res} \cdot (X^T W X)^{-1}$ | <code>covm=solve(t(X)%*%W%*%X)*MSres[1,1]</code> | covmは切片と傾きの分散、共分散値を含む行列。 \cdot および*は通常の掛け算。 |

- a. X^T はXの転置transposeである。Rではt()関数で実行できる。
- b. -1 乗はその行列の逆行列。Rではsolve()関数で実行できる。
- c. 行列の演算は左から順番に一つずつ行う。
- d. Rでは%*%の両側の行列が掛け算される。%がない*は通常の掛け算になる。
- e. 説明変数の数k、サンプル数nの場合、k+1行1列となる。Xはn行k+1列となる。ここに示す、行列演算は説明変数が2個以上の場合、すなわち重回帰分析でも使用可能である。

これらの式を用いた計算結果から、R-square 決定係数など直線回帰のさまざまな指標を計算することができる。Eggerの検定では、横軸に標準誤差またはその逆数、縦軸に効果指標の値をプロットしたいいわゆる Galbraith plot¹¹⁾ に対して、直線回帰を当てはめる。効果指標の値は、リスク比、オッズ比、ハザード比の場合は、自然対数の値を用い、標準誤差も対数スケール上の値を用いる。metaforのregtest()関数のスクリプト³を見ると、傾きに対するt統計値とP値がFunnel plotの非対称性の指標に用いられている。すなわち、傾きの値に対して、P値が有意と判定する場合は、非対称性があり、出版バイアスがあると判定する。また、Eggerの検定の検出力はそれほど高くないとされており、有意水準は<0.1にすることが一般的である。

以下に、直線回帰の切片、傾きに対するt統計値、P値の計算、決定係数や相関係数などの計算を行うRのスクリプトを示す。

```
intercept=betaw[1,1] #Intercept切片.
slope=betaw[2,1] #Slope傾き.
interceptSE=sqrt(covm[1,1]) #SE for the intercept
切片の標準誤差.
slopeSE=sqrt(covm[2,2]) #SE for the slope傾きの
標準誤差.
t.inter=betaw[1,1]/interceptSE #t-statistic for the
intercept.切片に対するt統計値.
p.inter(t.inter,dfres,lower=FALSE)*2 #p-value for
the intercept.切片に対するP値.
t.slope=betaw[2,1]/slopeSE #t-statistic for the
slope.傾きに対するt統計値.
p.slope(t.slope,dfres,lower=FALSE)*2 #p-value
for the slope.傾きに対するP値.
```

```
intercept;slope;interceptSE;slopeSE;t.inter;p.inter;t.slo
pe;p.slope
R.sqr=SSreg/SST #R-square 決定係数
Multi.R=sqrt(R.sqr) #Multiple R相関係数
Adj.R.sqr=1-(1-R.sqr)*n/dfT #Adjusted R-square
自由度修正済み決定係数
SE.all=sqrt(MSres) #Standard error 標準誤差
R.sqr;Multi.R;Adj.R.sqr;SE.all
#Egger's test
print(paste("Egger's test: t-statistic = "+t.slope+" p-
value = "+p.slope))
```

B. Rのlm()関数による例題の確認

RでZaiontz C氏の例題のデータをlm()関数で解析してみる。以下のスクリプトを実行する。

```
x=c(21,20,19,18,17,16,15)
y=c(17.26,17.07,16.37,16.40,16.13,16.17,15.98)
w=c(20,26,27,24,36,39,32)
#Weighted regression.
fitw=lm(y~x,weights=w)
summary(fitw)
```

図2の結果はZaiontz C氏のExcelを用いた結果と全く同じになった。氏の計算結果は上記のウェブページで確認できる。

次に、行列演算に基づく重みづけ直線回帰分析をRで実行してみる。以下のスクリプトを実行する。この場合、説明変数であるXは1列目がすべて1、2列目がxの値の行列(7行2列)となる。また、重みを表す行列Xは対角要素に、それぞれの重みの値を含む、行列(7行7列)となる。

```
> #Weighted regression.
> fitw=lm(y~x,weights=w)
> summary(fitw)

Call:
lm(formula = y ~ x, weights = w)

Weighted Residuals:
    1     2     3     4     5     6     7
0.7963 0.9652 -1.6082 -0.3834 -0.8823 0.5881 0.5962

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept) 12.85626    0.68965  18.642 8.18e-06 ***
x             0.20122    0.03884   5.181 0.00352 **
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 1.075 on 5 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.843,    Adjusted R-squared:  0.8116
F-statistic: 26.85 on 1 and 5 DF,  p-value: 0.003521
```

図2 Rのlm()関数による重みづけ直線回帰分析の結果

³ GitHubのmetaforのページ<https://github.com/cran/metafor> にすべてのスクリプトが公開されている。

```

#Linear regression with matrix computation.
k=1 #The number of explanatory variables (xi).
n=length(x) #The sample number (the number
of x-y pairs).
intercept=rep(1,n) #To get intercept values.
X=cbind(intercept,x) #Make a 2 x n matrix from x.
W=matrix(rep(0,n*n),nrow=n,ncol=n)
for(i in 1:n){
W[i,i]=w[i]
}
betaw=solve(t(X)%*%W%*%X)%*%t(X)%*%W%
*%y #Matrix calculation to get intercept and slope.
betaw #The same intercept and slope are available.

```

実行結果として、図3の結果得られたが、上記のlm()関数を用いた場合と全く同じ値である。

以上の検討から、表1の式番号1の計算式はいずれも正しく動作し、Zaiontz C氏のExcelによる演算結果、Rのlm()関数による演算結果、Rの行列演算による結果はすべて同じであることが確認できた。

C. RのmetaforパッケージによるEgger検定の結果の確認

metaforの分散逆数法でランダム効果モデルとしてはDerSimonian-Laird法を適用した場合メタアナリシスを実行し、Meta-analysis IZのサンプルデータのひとつである、Hazard Ratioのデータを解析し、さらにregtest()、ranktest()を実行した結果を図4に示す。

ここで用いたメタアナリシス用のスクリプトはuseRsに掲載しているものから、ランダム効果モデルをREMLからDerSimonian-Laird法(DL)に変更し、メタアナリシスの結果は効果指標のForest plotとFunnel plotだけにしたものである。ダウンロード用に用意したZIPファイル中に含まれるforest_metafor_es_DL.Rというファイルである。解析データをサンプルデータの形式で、Excelで用意し、データ範囲をコピーし、Rでこのファイルのスクリプト全体を実行すると結果が得られる。Funnel plotの結果を図5に、Forest plotの結果を図6に示す。

```

> betaw#The same intercept and slope are available.
      [,1]
intercept 12.8562619
x          0.2012226

```

図3 Rでの行列演算による重みづけ直線回帰分析の結果

```

[1] "Egger's test:"

Regression Test for Funnel Plot Asymmetry

model:      weighted regression with multiplicative dispersion
predictor:  standard error

test for funnel plot asymmetry: t = -0.1369, df = 4, p = 0.8977

```

図4 Rのmetaforパッケージのregtest()の結果

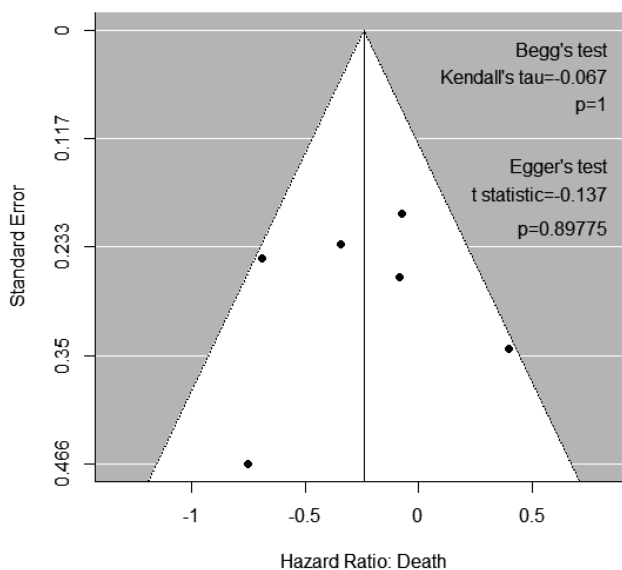


図5 metaforによるFunnel plotの結果

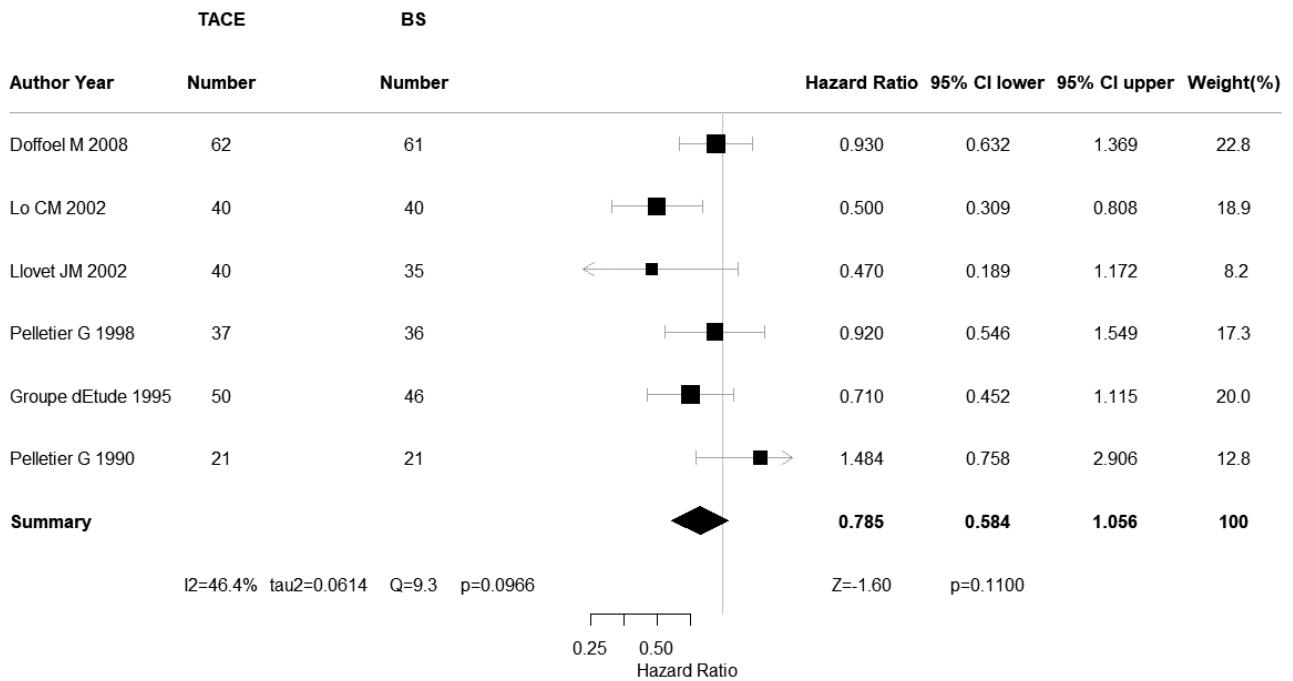


図6 metafor による Forest plot の結果

D. Meta-analysis IZで得られた、効果指標の値と標準誤差、分散からの直線回帰分析

同じデータに対してMeta-analysis IZのJavaScriptで作成したスクリプトを用いて行った解析結果を見てみよう。図7にFunnel plot、図8にForest plotの結果を示すが、metaforでmodel="DL"に設定した、DerSimonian-Laird法の場合と全く同じ結果である。

そして、次に、Meta-analysis IZでDo Meta-analysis ボタンをクリックして、得られた下段の解析結果のデータをCopy to Clipboardボタンをクリックしてクリップボードにコピーした後、以下のスクリプトをRで実行する。このlm()関数を用いた部分は、metaforのGitHubのデータの内、regtestのスクリプトを参考にした。

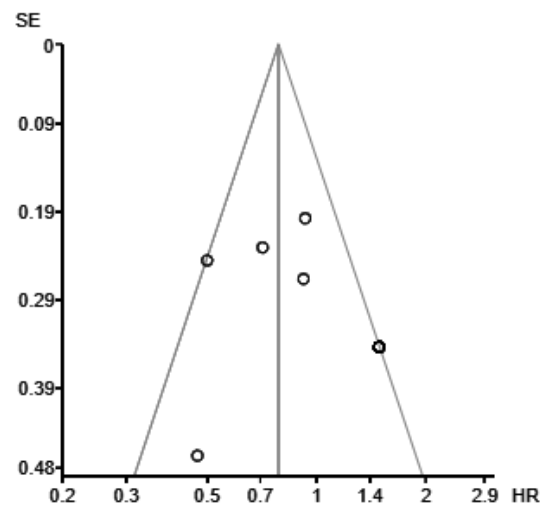


図7

Meta-analysis IZのJavaScriptで作成したメタアナリシス用のスクリプトによる Funnel plot の結果

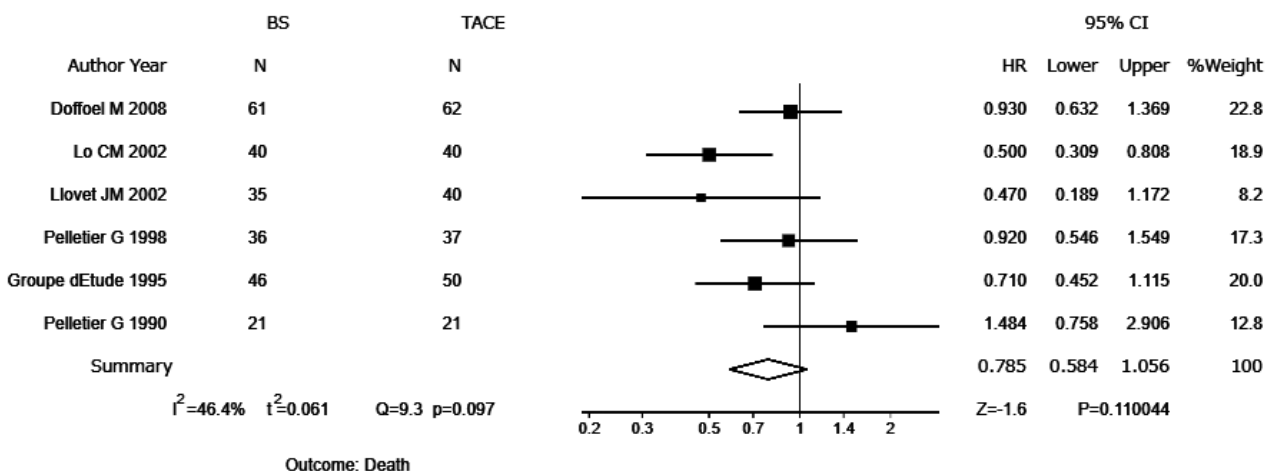


図8 Meta-analysis IZのJavaScriptで作成したメタアナリシス用のスクリプトによる Forest plot の結果

```

###Egger's test with Meta-analysis IZ results.
#Read data via clipboard.
#Windows
datr = read.delim("clipboard", sep="¥t", header=TRUE)
#Mac
#datr = read.delim(pipe("pbpaste"),sep="¥t",
header=TRUE)
#Read the type of effect measure (RR, RD, OR, HR,
MD, SMD) and yi, vi.
es=colnames(datr)[6]
if (es=="m1i"){
yicl=12}else{
yicl=10
}
yi=as.numeric(c(na.omit(datr[,yicl])))
vi=as.numeric(c(na.omit(datr$vi)))
#Egger's test:
model="Random-effects model with DL"
predictor="Standard Error (SE)"
digits=3
ret.fit="TRUE"
X=cbind(1, sei=sqrt(vi))
yi=c(yi) ### to remove attributes
fit=lm(yi ~ X - 1, weights=1/vi) #Weights are
inverse of variances.
fit=summary(fit)
zval=coef(fit)[2,3]
pval=coef(fit)[2,4]
dfs=length(yi) - 1
fit
zval
pval

```

その結果は図9に示すが、傾きの値は、XseiのEstimateの部分に出力されており、t統計値は-0.137、

P値は0.898なので、上記のmetaforのregtestの結果と全く同じである。すなわち、metaforでは、メタアナリシスの関数rma.uni()の結果のデータから、lm()関数を利用して直線回帰分析を行っていること、そしてMeta-analysis IZのJavaScriptのスクリプトでのメタアナリシスの結果とrma.uni()の結果が同じであるため、同じ結果が得られることになる。

E. Eggerの検定のためのJavaScriptのスクリプト作成

行列演算で重みづけ直線回帰分析ができること、Meta-analysis IZの結果の効果指標の値と標準誤差、分散からEggerの検定ができることを確認したので、Rでの解析と同様の解析をJavaScriptで実行するためのスクリプトを作成する。

まず、行列の転置のための関数を作成する。転置の操作は何回か実行する必要があるので、関数を利用する方が、メインスクリプトの行数を少なくできる。以下がそのための関数multip_mx(XX,YY)である。引数を2つ受け取り、RのXX%*%YYと同じ演算を実行し、その結果を返す関数である。

変数XXの列数と変数YYの行数が同じである必要がある。XX.lengthはXXの行数、XX[0].lengthは列数を読み出す。YYについても同様である。

JavaScriptではRとは異なり、本来の行列タイプの変数は備わっていない。行列の掛け算の結果はXXとYYの掛け算であれば、結果の変数Rは、左側のXXの行数と同じ行数で、右側のYYの列数と同じ列数の行列になる。まず、変数RにXXの行数であるxr個の要素からなる配列変数を作成し、次にその配列の最初の要素にYYの列数であるyc個の要素からなる配列変数を格納する。これによって、変数R[i][j]はi行目j列目の要素の値を参照できるようになり、行列の計算に用いることができる。

```

> fit
Call:
lm(formula = yi ~ X - 1, weights = 1/vi)

Weighted Residuals:
    1     2     3     4     5     6
0.7498 -1.8624 -0.9493  0.6039 -0.4807  1.9387

Coefficients:
      Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
X      -0.1529   0.6514  -0.235   0.826
Xsei  -0.3424   2.5014  -0.137   0.898

Residual standard error: 1.524 on 4 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.355,    Adjusted R-squared:  0.03243
F-statistic: 1.101 on 2 and 4 DF,  p-value: 0.4161

> zval
[1] -0.1368692
> pval
[1] 0.8977468

```

図9 Meta-analysis IZの結果から行ったEggerの検定の結果

```

///-----
function multip_mx(XX,YY){
//Multiplication of matrices XX and YY:
var xr=XX.length;
var xc=XX[0].length;
var yr=YY.length;
var yc=YY[0].length;
//Make matrix R (xr x yc) for the results.
R=new Array(xr);//Make xr rows yc columns matrix to
store matrix multiplication, Xt%*%X
for(j=0;j<xr;j++){
R[j]=new Array(yc);
for(i=0;i<yc;i++){
R[j][i]=0;
}
}

for(i=0;i<xr;i++){
for(j=0;j<yc;j++){
var z=0;
for(k=0;k<xc;k++){
z=z+XX[i][k]*YY[k][j];
}
R[i][j]=z;
}
}
return R;
}
///-----

```

次に、行列のtranspose転置のための関数が必要である。trans_mx(m)という関数を作成した。行列の転置は列を行に変換することで、1列目を1行目に、列の上から下への順で、行の左から右への順に要素を配置する。引数として受け取った行列mの行数xrと列数xcを読み出し、xc数分の配列Rを作成し、Rのそれぞれの要素にxr分の要素からなる配列を格納することによって、行数xc、列数xrの配列Rを作成する。そこに、mから行と列の番号を逆にして、Rに対応する要素の値を格納する。これによって、Rはmを転置した配列になるので、それを戻り値とする。

```

///-----
function trans_mx(m){
//Transpose the matrix:
xr=m.length; //The number of rows of matrix X.
xc=m[0].length;//The number of columns of matrix X.
R=new Array(xc); //Make a transpose of X.
for(i=0;i<xc;i++){
R[i]=new Array(xr);
for(j=0;j<xr;j++){
R[i][j]=m[j][i];
}
}
}

```

```

}
return R;
}
///-----

```

さらに、行列の逆行列を作る関数を作成した。逆行列は元の行列Mに掛け算すると単位行列Iになるような行列のことである。単位行列は対角要素がすべて1で、そのほかの要素がすべて0の行列のことである。MM⁻¹=IのM⁻¹が逆行列である。

Eggerの検定の場合は、表1の式1の一部、(X^TWX)⁻¹が逆行列の計算が必要な部分である。このカッコ内の演算の結果で得られる行列は、Xの転置行列がサンプル数nとすると、2行、n列、Wがn行n列なので、2行n列の行列にn行2列の行列を掛け算することになり、結果として、2行2列の行列が得られる。したがって、2行2列の行列の逆行列を求める関数を作成すればいいことになる。この場合は、行列式を用いる方法が簡便であり、JavaScriptでも単純な計算式で計算可能である。

$$\begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix}^{-1} = \frac{1}{ad - bc} \begin{pmatrix} d & -c \\ -b & a \end{pmatrix}$$

行列式を用いる2行2列の行列の逆行列の求め方 ad - bc を行列式と呼ぶ。行列式の結果が0の場合は逆行列の計算ができない。

今回作成したinverse_2()関数のスクリプトを以下に示す。ttという2行2列の行列のための変数を作成し、各要素に引数として受け取った変数tの各要素に対して演算処理を行い、逆配列のttを戻す内容である。

```

///-----
function inverse_2(t){
//Make inverse matrix tt from t (2 x2).
var xr=t.length;
var xc=t[0].length;
tt=new Array(xc); //Make a 2x2 matrix for
inverse of t.
for(j=0;j<xc;j++){
tt[j]=new Array(xr);
for(i=0;i<xc;i++){
tt[j][i]=0;
}
}
var or=t[0][0]*t[1][1]-t[1][0]*t[0][1];
tt[0][0]=t[1][1];
tt[1][1]=t[0][0];
tt[1][0]=-t[0][1];
tt[0][1]=-t[1][0];
for(i=0;i<xr;i++){
for(j=0;j<xr;j++){
tt[i][j]=tt[i][j]/or;
}
}
return tt;
}

```

```

}
//-----
上記3つの関数を用いながら、メタアナリシスの結果
得られた、標準誤差、効果指標の値、分散から Egger の
検定を行うための JavaScript を以下に示す。
第47回で解説した JavaScript によるメタアナリシス
のスク립トは meta_an( ) という関数である。この関
数の中で、効果指標の値は変数 es、標準誤差は変数
se、分散は変数 va に配列として格納されている。配列
の要素数は研究の数である。また、es、se、va はリス
ク比、オッズ比、ハザード比の場合は、自然対数に変
換した値で、es ではなく lem となる。
これら3つの変数を引数として受け取って、表1の式
1、すなわち、 $B=(X^T W X)^{-1} X^T W Y$  の演算を行う。このス
クリプトの中では、演算結果は betaw に格納される。
betaw が得られた後のスク립トは表1の式2以降の演
算を行っている。変数名は、変数 betaw は beta の転
置、Yhat は  $\hat{Y}$  に相当する。その他の変数名も表1の表
記、そして上記の R のスク립トと対応している。効果
推定値の分散の逆数を重みの値として行列 W の対角要
素に格納している。
//-----
function linear_reg_w(se,es,va){
//var se=[21,20,19,18,17,16,15];

var xc=se.length;
X=new Array(xc);           //Make a matrix X
(xc x 2) from x with ones in column 0 and x in
column 1.
for(i=0;i<xc;i++){       //Use i for row, j for column
in the following scripts.
    X[i]=new Array(2);
    X[i][0]=1;           //Column 1 holds 1.
    X[i][1]=se[i]       //Column 2 holds se.
}
var Xt=trans_mx(X);      //Transpose X to Xt.
//var es=[17.26,17.07,16.37,16.40,16.13,16.17,15.98];
var yc=es.length;
Y=new Array(yc);
for(i=0;i<yc;i++){
Y[i]=new Array(1);
Y[i][0]=es[i];
}
//A matrix of weights W (wc x wc) with weight
values diagonal.
//var wm=[20,26,27,24,36,39,32];
var wc=va.length;
W=new Array(wc);
for(i=0;i<wc;i++){
    W[i]=new Array(wc);
    for(j=0;j<wc;j++){
        W[i][j]=0;

```

```

    }
}
for(i=0;i<wc;i++){
    W[i][i]=1/va[i]; //1/variance
//W[i][i]=wm[i];
}

////Matrix calculations////
var Xw=multip_mx(Xt,W);
var t=multip_mx(Xw,X);
//Make inverse matrix tt from t.
var tt=inverse_2(t);
////
t=multip_mx(tt,Xt);
////OK down here.
var tw=multip_mx(t,W);
//////////
var betaw=multip_mx(tw,Y);
betawt=trans_mx(betaw);
var Yhat=multip_mx(betawt,Xt);
var yc=es.length;
E=new Array(1);
E[0]=new Array(yc);
for(i=0;i<yc;i++){
E[0][i]=Y[i][0]-Yhat[0][i];
}
var Yt=trans_mx(Y);
var SSres1=multip_mx(Yt,W);
var SSres2=multip_mx(SSres1,Y);
var SSres3=multip_mx(Yhat,W);
var SSres4=multip_mx(SSres3,Y);
var SSres=SSres2-SSres4;
var n=yc;
var k=1;
var dfres=n-k-1;
var MSres=SSres/dfres;
ones=new Array(yc);
for(i=0;i<yc;i++){
ones[i]=new Array(1);
ones[i][0]=1;
}
var SST1=multip_mx(trans_mx(Y),W);
var SST2=multip_mx(SST1,Y);
var SST3=multip_mx(trans_mx(ones),W);
var SST4=multip_mx(SST3,Y);
var SST5=multip_mx(SST3,ones);
var SST=SST2-SST4*SST4/SST5;
var SSreg=SST-SSres;
var dfT=n-1;
var dfreg=k;
//var dfres=n-k-1;
var MST=SST/dfT;

```

```

var MSreg=SSreg/dfreg;
//var MSres=SSres/dfres;
var F_score=MSreg/MSres;
var p_anova=jStat.ftest(F_score,k,dfres);
//Coefficients in matrix:
var covm1=multip_mx(multip_mx(Xt,W),X);
var covm2=inverse_2(covm1);
var covm=covm2;
for(i=0;i<2;i++){
for(j=0;j<2;j++){
covm[i][j]=covm2[i][j]*MSres;
}
}

//Intercept and slope:
var intercept=betaw[0][0];
var slope=betaw[1][0];
var interceptSE=Math.sqrt(covm[0][0]);
var t_inter=betaw[0][0]/interceptSE;
var
p_inter=1-
jStat.studentt.cdf(Math.abs(t_inter),dfres);
p_inter=p_inter*2;
var slopeSE=Math.sqrt(covm[1][1]);
var t_slope=betaw[1][0]/slopeSE;
var p_slope=1-jStat.studentt.cdf(Math.abs(t_slope),
dfres);
p_slope=p_slope*2;
//Overall fit:
var R_sqr=SSreg/SST;
var Multi_R=Math.sqrt(R_sqr);
var Adj_R_square=1-(1-R_sqr)*n/dfT;
var SE_all=Math.sqrt(MSres);
//alert("df = "+dfres+"¥nSlope = "+slope+"¥nt-statistic
= "+t_slope+"¥np-value= "+p_slope+"¥n¥nIntercept
= "+intercept+"¥nt-statistic = "+t_inter+"¥np-value
= "+p_inter);
//return false;
var egger=new Array(6);
egger[0]=slope;
egger[1]=t_slope;
egger[2]=p_slope;
egger[3]=intercept;
egger[4]=t_inter;
egger[5]=p_inter;
return egger;
}

```

また、Rで実行した重みづけ直線回帰分析の結果の確認のために用いたZaiontz C氏のx、y、wのサンプルデータでも試算できるように、スクリプト中にコメントとして書き込んである。以下の6行の//を削除して実行

```

すると、これらのデータに対する結果が表示され、演算が終了となる。
//var se=[21,20,19,18,17,16,15];
//var es=[17.26,17.07,16.37,16.40,16.13,16.17,15.98];
//var wm=[20,26,27,24,36,39,32];
//W[i][i]=wm[i];
//alert(" df = "+dfres+"¥nSlope = "+slope+"¥nt-statistic
= "+t_slope+"¥np-value= "+p_slope+"¥n¥nIntercept
= "+intercept+"¥nt-statistic = "+t_inter+"¥np-value
= "+p_inter);
//return false;

```

効果指標の値を従属変数、標準誤差を説明変数、分散の逆数を重みとした重みづけ直線回帰分析の演算結果の内、傾きの値 (slope)、それに対するt統計値 t_slope、P値 p_value および、切片の値 intercept、それに対するt統計値 t_inter、P値 p_inter は配列変数 eggerに格納し、戻り値としている。

メタアナリシスのメインのスクリプトである meta_an()のメタアナリシスの演算結果をIDが metaresultである下のテキストエリアに書き込む前の行に linear_reg_w()関数を呼び出すスクリプトを記述する。戻り値は変数eggerに格納する。実際のスクリプトを以下に示す。linear_reg_w()関数に渡す引数は、効果指標の値の変数名が、平均値差md、標準平均値差smd、ハザード比hrの場合と、リスク比rr、オッズ比or、リスク差rdの場合と異なっているので、それぞれ別のスクリプトを記述している。前者はes、後者はlemである。

```

//Egger's test calculation:.....
if(emtype=="hr"||emtype=="md"||emtype=="smd")
{
var egger=linear_reg_w(se,mt,va); //sesf,varif if
Begg's test.
}
if(emtype=="rr"||emtype=="or"||emtype=="rd")
{
var egger=linear_reg_w(se,es,va);
}
alert("Egger's test for funnel plot asymmetry:¥nSlope
= "+egger[0]+" t-statistic = "+egger[1]+" p-value =
"+egger[2]);alert("Slope = "+egger[0]+" t-statistic =
"+egger[1]+" p-value = "+egger[2]);

```

alert()で結果を表示するが、図10に示す結果が得られた。図6、図9と全く同じ結果となった。

以上で、Eggerの検定を実行するJavaScriptで作成したプログラムの動作が確認できた。解析結果のalert()で表示する部分をFunnel plot中に書き込んだり、Meta-analysis IZの解析結果のテキストエリアへの出力追加するスクリプトを作成すれば、meata_an.jsのスクリプトが完成する。この部分のスクリプトは、統計解析とは関係ないので今回は省略する。

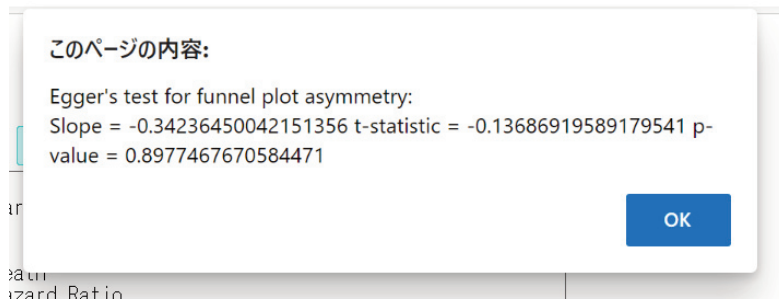


図 10 JavaScript で作成したスクリプトによる Egger 検定の結果

最後に

Rは統計解析に向けた仕様になっており、JavaScriptはウェブページ作成に向けた仕様になっているが、コンピュータによる演算という点では全く同じであると感じることができた。統計解析プログラムとプログラミングの関係については、そこまで知る必要がないと思われる方も多いかもしれないが、データサイエンスという分野としてとらえれば、必要なスキルであり、さまざまな他の分野での進歩に必要なものではないかと思われる。

今回は説明変数がひとつであったが、行列を用いる演算の部分は多変量にも対応している。3×3以上の行列の逆行列の演算プログラムを用意できれば、説明変数が2個以上のいわゆる重回帰分析を実行するJavaScriptのプログラムを作成することも可能である。個々の行列数に応じた別のプログラムを用意することで対処できるのではないかと考えられる。重回帰分析、ロジスティック回帰分析、コックス比例ハザード分析などを実行するJavaScriptのプログラムを作成すれば、ウェブアプリケーションとして有用ではないかと思われる。

本稿で紹介したスクリプトは <https://info.zanet.biz/dl/imic/imic57.zip> からダウンロードできる。また、Meta-analysis IZは <https://stat.zanet.biz/sr/meta-analysis.htm> で使用できる。

文献

- 1) Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C: Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34. doi: 10.1136/bmj.315.7109.629 PMID: 9310563
- 2) Begg CB, Mazumdar M: Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50:1088-101. PMID: 7786990
- 3) Bland M: Meta-analysis: publication bias. (2006) https://www-users.york.ac.uk/~mb55/msc/systrev/week7/pub_text.pdf
- 4) <https://stat.zanet.biz/users/>
- 5) <http://www.wvbauer.com/doku.php>
- 6) <https://cran.r-project.org/web/packages/metafor/index.html>
- 7) jStatはGitHubに公開されている：
<https://github.com/jstat/jstat> 解説は <http://jstat.github.io/> に公開されている。
- 8) <https://www.real-statistics.com/>
- 9) <https://www.real-statistics.com/multiple-regression/weighted-linear-regression/weighted-regression-basics/>
- 10) Real Statistics Examples Worksheetsのページ <https://www.real-statistics.com/free-download/real-statistics-examples-workbook/> から DownloadのReal Statistics Examples Regression 1のExcelブックの、TOC0のRegression→TOCのWeighted Linear regression (Example 1) が上記6に対応するスプレッドシートである。
- 11) Bax L, Ikeda N, Fukui N, Yaju Y, Tsuruta H, Moons KG: More than numbers: the power of graphs in meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2009;169:249-55. doi: 10.1093/aje/kwn340 PMID: 19064649



この人・この研究

新井 敏 先生

あらい さとし先生

Satoshi Arai

Profile

現職

金沢大学 ナノ生命科学研究所 准教授

経歴

2007年 早稲田大学大学院理工学研究科 博士課程修了（工学博士）
 2007年 早稲田大学先進理工学部生命医科学科 助手
 2009年 早稲田大学総合研究機構 次席研究員
 2011年 シンガポール国立大学化学科 研究員
 2012年 早稲田バイオサイエンスシンガポール研究所 シニア研究員
 2016年 早稲田大学理工学術院 研究院講師（在シンガポール）
 2019年～現職
 2015～2019年 AMED-PRIME 研究者



超分子化学との出会い

早稲田大学応用化学科の学部3年の終わり頃、やりた
 いことが多くて、研究室選びに悩みに悩み、バイオから
 電子材料まで幅広く扱っていた高分子化学研究室を
 選びました。バイオ部門は、武岡真司先生（現在は同
 大の生命医科学科に異動）、有機電子材料部門を西出
 宏之先生（現名誉教授）が率いていました。当時、バ
 イオ部門は、人工二分子膜を使ったナノ粒子（リポソ
 ーム）にヘモグロビンを詰め込んで、人工赤血球を作
 る、臨床を意識した本格的な医療材料の研究がメイン
 でした（先生がベンチャーを作っていました）。有機
 電子材料部門は、有機分子や高分子の合成技術を駆使
 して有機物で磁石を作る！という、夢のような研究に
 取り組んでいました（未だに実用的な有機磁石は達成
 されていない難題！）。研究室内のテーマの配属の面
 接のときに、どちらも面白そうだと思って、モヤモヤ
 していたのですが、結局、バイオ部門に配属され、私
 に与えられたテーマは、応用からは程遠い、ヘモグロ
 ビンの機能を模倣した人工のナノカプセルを作ること
 でした（図1）。ここで、柔らかい水素結合などの非共
 有結合を使って、機能性分子をレゴブロックのように
 組み立て、今までに無い機能を発揮する分子集合体
 を作る「超分子化学」という学問に出会いました。エン
 トロピーが増大していく自然の摂理に抗って、分子を
 如何にして集ませ並べるか。このとき、今の研究の
 キーワードにもなるのですが、「分子集合・自己組織

化・熱力学」の面白さにどっぷりと浸り、自然界を支
 配する普遍的な法則に、すっかり魅了されました。ま
 た、このカプセルを作るときに、機能性の分子を設
 計・合成するのですが、ここに有機合成の技術が必要
 で、有機材料の先生、先輩方が近くに居たことで、夜
 な夜な活発な議論をする機会に恵まれました。元々、
 食べ物の好き嫌いも全く無いのですが、なんでも食わ
 ず嫌いせずトライする性分と、こういう雑多な研究室
 の雰囲気はとても合っていたと今でも感謝していま
 す。

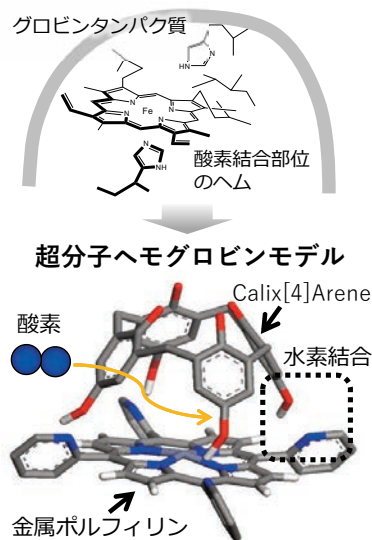


図1 超分子化学でヘモグロビンの機能を模したナノカプセルを合成

細胞の温度を測る

学位を取ってから、暫く、日本でウロウロしていましたが、なんとなく研究の行き詰まりを感じていました。そこで、環境を変えるべく、2011年1月にシンガポール国立大化学科のYoung Tae Chang先生のところに留学し、全く新しいことに挑戦することにしました。Chang先生は、化学と生物の融合分野であるケミカルバイオロジー研究で最先端を走っており、細胞や顕微鏡なども全く触ったことがなかったのですが、どこの馬の骨ともわからない私を拾って頂きました。分野の変更はあったものの、「熱力学・分子集合」が中心テーマとして自分の中にはあり、これを軸に研究を展開していきたいと思っていました。特に、細胞の中を覗いてみると、規則正しい構造を持った核酸・脂質膜・蛋白質の集合体などにあふれていて、これを支配しているのが熱力学の法則です。となると、細胞内のミクロ空間の温度変化によって、これら集合体のダイナミクスが影響を受ける、と想像するのは容易いのですが、細胞1個の温度はどうなっているのか。もう少し突っ込んで考えると、細胞の中は、小器官として区画化されていて、その小器官の温度はどうなっているのか。そこで、これを調べるための蛍光温度センサーを開発することにしました。蛍光温度センサーは、温度の変化によって蛍光のシグナルが変化する蛍光センサーで、細胞の中に導入した後、蛍光顕微鏡を用いて観察します。一番の難題だったのは、温度変化で蛍光シグナルが変化する色素の化学構造が想定できず、理論的な設計を施すことができなかったことです。Chang研究室には、ペプチドの固相合成を模した手法で、多様な化学構造をもつ色素を10000個近く合成して、世界でも圧倒的にユニークな色素ライブラリーがありました（合成屋さんの血と涙の結晶）。そこで、この色素群を96Wellプレートにおいて、蛍光プレートリーダ

一の温度を変化させ、蛍光強度が変化する色素の探索（苦行）を始めました。幸い、温度変化に応じて蛍光強度が大きく変化する色素が見つかってきました。その中でも、熱産生細胞の熱源として知られているミトコンドリアやERに集積する性質を持つ色素があり、これを、小器官の温度を計測できる分子サイズの蛍光温度センサーとして報告しました（図2）。現在までに、世界中で、異なるタイプの細胞の温度センサーが報告されていますが、当時作った私達のセンサーは、概ね、どんな細胞にもふりかけるだけで使えるのが特徴で、汎用性も高く、改良版のセンサーはMerck社から販売され、世界中にユーザーが増えていきました。ただし、論文投稿した際、「細胞全体の温度が1℃も2℃も変化するの、物理化学的な視点から説明がつかない。著者らが、今後、こういったアーティファクトを追いかけて時間を浪費するのは可愛そう？だから、ここはリジェクトしたい」という、かつて経験したことのない厳しいレビューが来ました。しかし、これは同時に、細胞の中の温度がそんなに大きく変わっているとすれば、細胞内の現象を理解する学問体系全体に与える影響が大きいことに気付かされ、今も、この温度計測の精度の問題に真摯に向き合い、難題に取り組んでいます。

細胞のエネルギーフローを見る

シンガポールに渡航した当初、どれくらい居るかノープランだったのですが、若くて活発な研究者が沢山いて、刺激を受け続けていたこともあり、その居心地の良さから、引き続き、残ることにしました。ライフイベントとしてシンガポールで娘が生まれ、異国の地での子育てを経験しました（陣痛中に足がつった、というのを妻の代わりに看護師に伝える英語がわからず苦労しました）。Chang研の後、日本の大学として

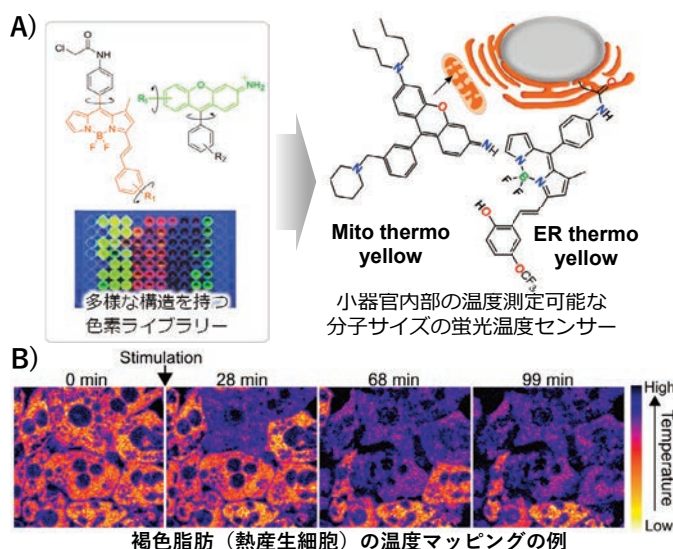


図2 細胞小器官の温度を計測する分子サイズの蛍光温度センサー

A)色素ライブラリーのスクリーニングによって見出した2種類のオルガネラ蛍光温度センサー。B)実際に熱産生細胞の温度を細胞レベルで観察した例。

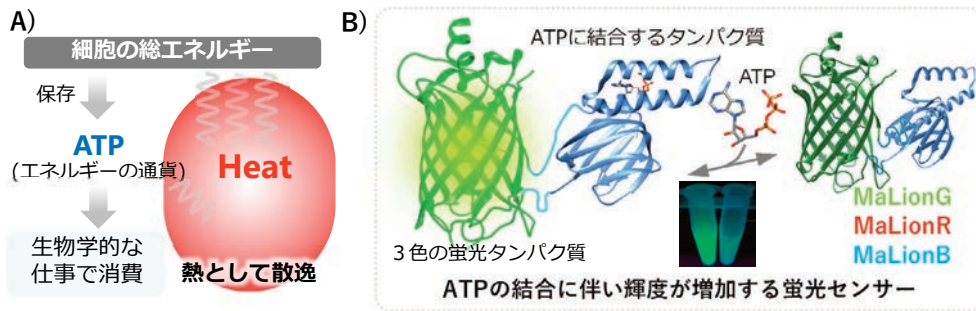


図3 A)細胞のエネルギーフロー (バランス) という概念。B) 細胞内のATPを可視化するための蛍光センサー。赤・緑・青の3種類のセンサーを作り、同じ細胞の異なる場所のATP濃度の計測が可能になった。

は珍しい、早大が持つシンガポール研究所に移りました。もう1度、新しいことをやってみようと思い、Cell Signalingグループの北口先生の元で、遺伝子工学を使った蛍光タンパク質のセンサー作りを学ぶことにしました。ここでも、一貫して、「熱力学」のキーワードは意識し続けていました。細胞はエネルギーを外から取り入れ、それをそのまま使うことは出来ないので、一度、ATPに変換して、これを細胞の仕事に消費していきます。見落とされがちなのは、この時、エネルギーの大半は熱として散逸し、細胞の中の温度を維持するのに使われています。前段の蛍光の温度センサーで細胞の温度を測ることができるので、エネルギーバランスのもう1つの要素のATPを可視化できれば、細胞の状態をエネルギーフローで解析できるかもしれないと考え、ATPを可視化するための蛍光センサー作りに取り組みました。ちなみに、博士学生時代に有機合成のトレーニングを受け、その後、遺伝子工学を学びましたが、個人的には、化学合成の方が、臨機応変の対応力を必要とする分、難易度が高いように感じます。一方で、PCRやタンパク質精製など、誰にでもある程度できる手法の汎用性の高さにも驚きました。ともあれ、この遺伝子工学を駆使して、蛍光タンパク質とATP結合タンパク質 (ATP合成酵素の一部) を繋ぎ併せて、ATPの蛍光センサー、特に、赤・緑・青のセンサーを作ることに成功しました (MaLionと命名)。これにより、細胞の中のATP濃度の変化を、小器官レベルで可視化できるようになりました (図3)。シンガポールで開発したことが分かるように、センサーの名前を決めましたが、学会で発表すると、時々、失笑が起きて、いたたまれない空気になるので、空気を読みながら発表する事態になることも多々あります。

これからの話。細胞熱工学への挑戦

ATPのセンサーを作りながら、2015年から、同時にAMED—PRIMEのグラントに採択して頂き、ある程度、独立性を担保して、シンガポールで引き続き、研究を進めることができるようになりました。一貫した興味は、特に、理屈で説明もできないのですが、熱力学に変わらず、何か惹かれていました。そこで、今度

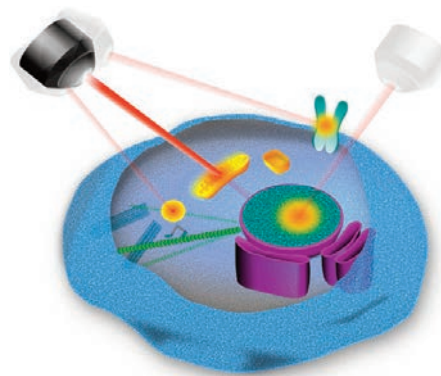


図4

細胞の中の狙った場所の温度を計測しながら制御する細胞熱工学の提案

は細胞の温度を計測するだけではなくて、温度を制御する挑戦を開始しました。紙面の都合上、割愛しますが、光を吸収して熱を発生する光熱変換色素を含んだナノ粒子を細胞の中に導入して、細胞の中に小さな熱源を作ることになりました。これが、がん細胞を効率よく細胞死へ導いたり、筋肉の収縮に関わるタンパク質の相互作用を熱力学的に制御することができることを実証しました。そうこうしているうちに、早大のシンガポール研究所が閉鎖になることになり、慌てて脱出して、今のポジションに飛び込みました。現在は、細胞の中の温度を計測・制御する技術を、更に拡張し、より狙ったところを正確に加温できる技術へ展開しています。これができれば、細胞の中の化学反応の熱力学特性を、細胞内のありのままの環境で評価することができますし、また、熱を使って細胞の機能を積極的に制御することも可能になります。一連の技術を総称して、細胞熱工学、と勝手に名付けました (図4)。シンガポールで学んだことの一つですが、基礎とか応用とか、勝手に壁を作らずに、好き勝手に、純粋にサイエンスとして大事なことに取り組み、それが結果的に真に有用な技術へ展開されるものと信じて、日々研究を進めています。まだまだ、道のりは遠いのですが、体力任せの博士課程の学生さんや、抜群に優秀な技術スタッフさんと一緒に日々奮闘しています。



第1回

救急医とは？

佐々木 淳一

Junichi Sasaki

慶應義塾大学医学部救急医学 教授

「四方山（よもやま）」というのは、「四方八方（よもやも）」が変化したものだといわれています。「四方山」はもともと「四方八方／四面八面」だったと言われており、「四方八方」は「しほうはっぽう」という読み以外に「よもやも」と読まれることがあります。「四方八方」が「あちこち、様々、いろいろ、世間」といった意味があり、そこから「あちこち様々な話題を離す雑談」のことを「四方山話（よもやまばなし）」というようになったとされています。少し前置きが長くなりましたが、今回から「救急四方山話」として、救急医学や救急医療にかかわる様々な話題を、救急医の立場でお伝えしたいと思います。

救急四方山話の第1回は、『救急医とは？』と題して、我々救急医とはどのような医師なのかを知って頂きたいと思います。皆さんは、「救急医」に対して、どのようなイメージをお持ちでしょうか？ 救急外来（Emergency Room；ER）で働く医師、きつい（Kitsui）・汚い（Kitanai）・危険（Kiken）の3Kな職場環境、いつも急いでいる（慌てている？）、人手不足、専門性がない。。。それぞれ救急医のある一面をみれば正しいようにも思えますが、救急医である我々自身が考えているイメージとは少々、というより随分異なっているように思います。本邦における救急医療の歴史をお話するのは別の機会に譲るとして、近年における救急医のイメージとして大きな影響を与えたものに、米国NBCで1994年から2009年にかけて331エピソードが放送され、本邦でもNHK BSで1996年から2011年にかけて放送されたテレビドラマシリーズ「ER 緊急救命室」（原題：ER）があげられます。ちなみに、原作は米国のベストセラー作家であるマイケル・クライトンが医学生だった頃のエピソードを綴った作品「Five Patients（五人のカルテ）」です。このドラマに出てくるカーター先生をはじめとした医師達は救急医（米国ではEmergency Physicianと呼ばれています）として描かれており、救急外来（ER）専属で患者診療を担当しているのが、いわゆる救急医であると思

われていることでしょう。これは決して間違いではありませんが、これだけが救急医ではありません。

救急医学の専門性が認識され、社会は救急医療の更なる整備を求め、現在では日本専門医機構における基本領域の一つとして「救急科専門医」が認定されており、厚生労働省により「救急科」が標榜科として認定されています。日本救急医学会のホームページでは、以下のように救急科専門医を定義しています。「病気、怪我、やけどや中毒などによる急病の方を診療科に関係なく診療し、特に重症な場合には救命救急処置、集中治療を行うことを専門とします。病気やけがの種類、治療の経過に応じて適切な診療科を連携して診療に当たります。更に救急医療の知識と技能を生かし、救急医療制度、メディカルコントロール体制や災害医療に指導的立場を発揮します。」、この定義からわかるように、救急医（救急科専門医）は救急外来（ER）のみならず、集中治療室、災害現場なども、活動する場所となります。日本救急医学会の英語名は「Japanese Association for Acute Medicine」と書かれており、米国救急医学会（American College of Emergency Physicians）がERにおける診療に特化しているのに対し、集中治療も含めたより広い急性期病態への対応をAcute Medicineとして位置づけ、米国のEmergency Medicineとは一線を画した領域を目指しており、緊急事態を抱える全ての患者・状況に対する初期対応を担当するのが救急医であると言えます。簡潔に言うと、救急医の専門性、言い換えると活躍の場は、救急外来（ER）機能の充実のみならず、手術対応も含む集中治療管理、病院前救急医療（プレホスピタルと言われます）、災害医療など、多岐にわたることになります。

救急医療の最前線である救急外来（ER）は、医療機関の門戸として非常に重要です。ここには様々な急性期患者や易感染宿主が来院するのみならず、諸外国からの帰国者、訪日旅行者など、世界中から感染性疾患が持ち込まれる危険性もあり、救急外来（ER）は社会

のセーフティー・ネットとして機能しています。その来院形態も自ら外来受診するウォークイン、現場から救急車による搬送、他医療機関からの転院搬送、海外よりの医療搬送など多岐にわたり時々刻々と様々な脅威にさらされており、これらの患者がどのようなリスクを持っているかを事前に知ることは極めて困難です。Common Diseaseに対する診断・治療を提供するだけではなく、緊急事態を抱える全ての患者・状況に対する初期対応を提供できるのが、救急外来（ER）で働くという救急医の第一の姿といえます。

救急医（救急科専門医）の第二の姿は、集中治療室（Intensive Care Unit; ICU）における専門的集中治療の担い手であるというものです。「救命救急」と呼ばれることも多く、ショック、重症外傷、重症熱傷、多臓器不全、急性中毒、敗血症、心肺停止蘇生後などの重症病態を救命するという専門的集中治療を行います。もちろん緊急手術が必要な状態であれば、救急医自ら手術を行う研鑽を積んでいる救急科専門医も多く存在します。これらの重症病態を如何に救命するか、ここは救急科専門医の独壇場といえるでしょう。全国的にSARS-CoV-2パンデミックが続くコロナ渦においても、救急医はCOVID-19患者の診療においても初療から集中治療まで幅広く担当し、緊急手術などを救急医自ら実施する場合も少なくありません。

救急医（救急科専門医）の第三の姿は、病院前救急医療（プレホスピタル）や災害医療に関わるものです。病院前救急医療というのはドクターカーやドクターヘリなどに代表されるもので、救急医が直接現場に赴いて医療を行います。救急患者が病院で発生することはむしろ稀なことであり、何かしら具合が悪くなって病院を受診するのです。その手段の一つが救急隊による搬送（いわゆる救急車）ですが、救急隊員の活動を医学的見地からサポートして指導助言を行うメディカルコントロール体制で中心的な立場をとるのも救急科専門医です。さらにこうした活動の延長線上にあるものの一つが災害医療です。災害が発生して48時間以内に活動できる訓練された災害派遣医療チーム（Disaster Medical Assistance Team ; DMAT）においても、救急科専門医が重要な役割を担うことも多いといえます。DMATについては、別の機会にお話ししましょう。

このように、救急医（救急科専門医）は、ER機能の充実のみならず、手術対応も含む集中治療管理、さらに災害医療対応も主体的に行います。急性期診療のハブとして機能する救急部門は社会のセーフティー・ネットであり、救急医はその主役として活躍しています。まさに医療機関における危機管理の要として機能している（すべきである）といえるかもしれません。



IMIC サービス紹介 ①

CIOMS作成・ 医療機器不具合報告書作成

田仲 清道 *Kiyomichi Tanaka*
学術事業部長 兼 翻訳課長

IMIC翻訳課について

賛助会員の皆様には日頃より翻訳サービスを始めとして各種サービスをご利用いただき大変ありがとうございます。

今回IMIC サービス紹介の1回目を翻訳課から発信することになりました。翻訳課では英語から日本語への翻訳、日本語から英語への翻訳を始めとして、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、あらゆるドキュメントの翻訳を行っています。

また英文校正サービスでは、国外雑誌や国内欧文誌に投稿するための原著論文をはじめとした英文原稿の校正を行っており、豊富な専門知識を持つ English native speakerが原稿用途に沿った表現で校正いたします。

翻訳課では上記の翻訳・英文校正を軸にサービス提供をしてまいりましたが、加えて最近では、CIOMS作成と医療機器不具合報告書作成の2つのサービスのご依頼が増加しています。

今回はその2つのサービスをご紹介していきたいと思っております。

CIOMS作成サービス

今回ご紹介するCIOMS作成は、10年以上の提供実績があるサービスです。

サービスの内容は大きく2つになります。

1. CIOMS作成（日本語から英語へ）

症例報告等の国内副作用情報をCIOMS様式に合わせて英訳し、フォームを作成いたします（Initial/Follow up）。

医療関係者、規制当局、患者などからの報告・症例票、連絡票、詳細報告書をはじめ、文献・学会報告や使用成績調査、臨床試験などのあらゆる情報源に対応した英訳・フォーム作成を行います。

使用用語、表記法からCIOMS様式のファイル形式に

至るまで、お客様のご要望に合わせて作成することが可能です。さらに、Description（7+13）作成のみ、経過英訳のみなど、CIOMSのパーツ単位での依頼にも対応いたします。

お急ぎの場合は、最短で同日納品も可能な「特急サービス」をオプションとしてご用意しております。

2. CIOMS翻訳（外国語から日本語へ）

海外副作用情報（CIOMS等）を和訳し、必要に応じて報告用様式を作成いたします。ご希望の使用用語や表記法、ファイル形式などがあれば、それに合わせて作成することが可能です。

医療機器不具合報告書作成サービス

以前より複数の医療機器メーカー様からの依頼を受けて医療機器不具合報告書作成業務の提供を行っていましたが、この4月から正式なサービスとして提供を開始いたしました。

さらなるニーズの拡大の中で、業務の標準化、定型化を図り、受託業務から定型サービスへと昇華させました。

サービスの内容は大きく2つになります。

1. 医療機器外国症例翻訳（英語から日本語）

※部分的な翻訳または要約サポート

各社様の作成ルールに合わせて Description や Analysis等を翻訳または要約し、ご指定のファイル形式にて納品いたします。各社様からの指定用語、内容に関するご指摘は以降の翻訳に反映し、品質を向上させていきます。

2. 医療機器外国症例からの不具合報告書案 XML作成（英語から日本語）

エクセル、ワード、PDF等ご希望のファイル形式から内容の翻訳・要約を行い、必要事項を反映した不具合報告書案XMLファイルを作成いたします。

豊富な経験で皆様の課題を解消します

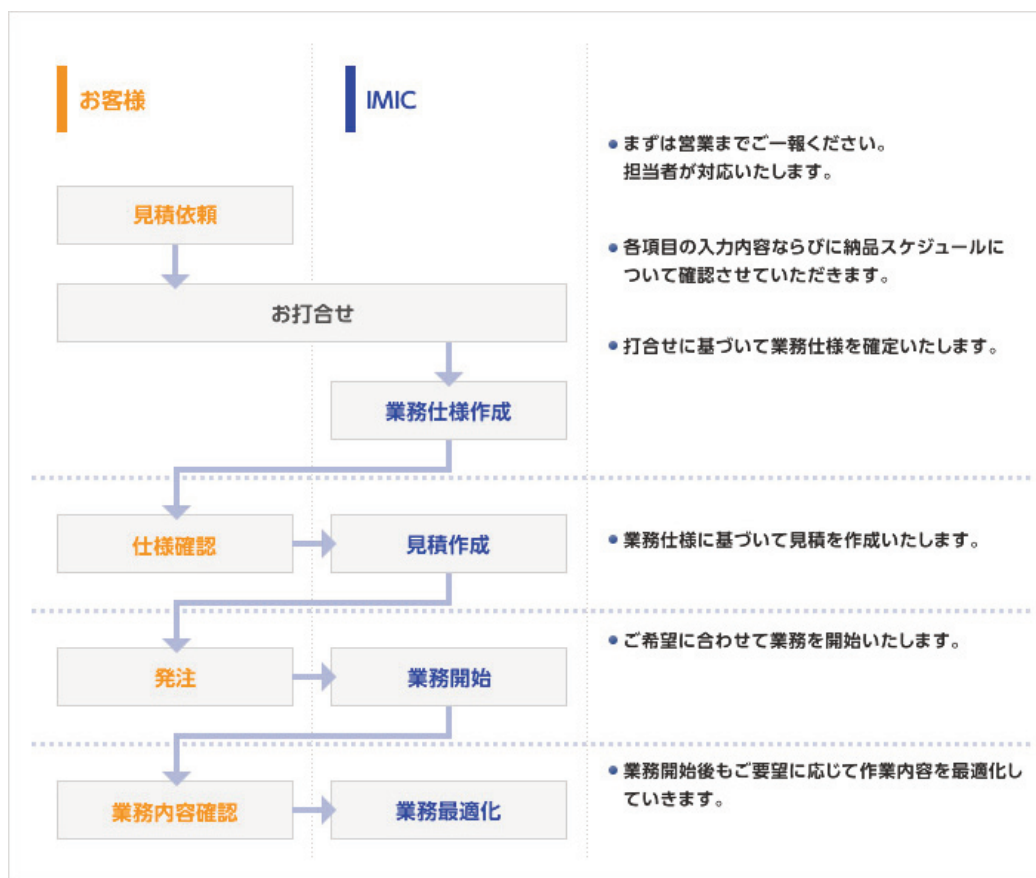
コロナ禍で業務の在り方を改めて見直されている企業様も数多くいらっしゃると思います。

一方で、アウトソーシングするのは労力がかかりそう、内製のほうがコストはかからないのでは、と思われるかもしれません。

IMICでは下記の図のようなプロセスを踏まえてお客様と丁寧に委受託のフローを作成し、手順を決定していくため、社内のリソース不足で業務が滞るということはありませんので、ご安心ください。

翻訳、英文校正サービスも含めて是非ともお気軽にご相談ください。

IMIC 翻訳課では皆様からのご相談をお待ちしています。



編集後記

■コロナ禍でも趣味のランニングを細々と続けています。マラソン大会がようやく再開され始めましたが、参加者を大幅に減らしたり、県民限定だったり、まだまだコロナ前と同じという訳にはいかないようです。一方、ランニングアプリがたくさん開発され、バーチャルマラソン大会というものも開催されています。自宅近辺を42.195km走れば、その大会を完走したと認めてくれるというのですが、どうも味気ない。しかし、完走したら完走証と一緒に地域の特産品を送ってくれるとのこと。ふるさと納税しながら魅力的ではありますが、やはり早くこの足でその街を走る日が来ることを願うばかりです。(SNM48)

■子供の話で恐縮ですが、先日連絡があり金メダルを取ってgrandmasterになったとのこと。オンラインゲームの話かと思ったらどうも違うらしい。その手の世界では有名なkaggle とかいうプラットフォームでロシア人3人とチームを組んでデータ解析をし、アメリカの大学主催のAIコンペティションで入賞したそうです。そのロシア人たちとは面識もなく、ネット上で誘われたという。世代の差を感じました。そのうちロシアの諜報機関からお誘いがあったなんて言わないでねと笑いました。それにしてもスポーツだと金メダルで大騒ぎするのに、科学技術だとメディアはあまり取り上げないような気がしました。(安全性の母)

■数年前からIMICがある信濃町駅入り口の監視カメラの上にツバメが巣を作るようになりました。監視カメラはいくつもあるのに、毎年同じ場所に巣を作っています。ツバメは生きている限り、ほぼ同じ場所に戻ってくるそうです。ただし別の相手と夫婦になるツバメが多く、メスはオスより先に到着した場合、別のオスと夫婦になってしまうそうです。できるだけ多くのヒナを残すためには仕方ないのかなと思います。毎回、巣の下を通る時は様子を見ていますが、今はヒナ達が巣から顔を出している姿を見ることができ、とてもほっこりした気分になります。この号が発行される頃には、巣立っているかもしれません。(びよん)

■先日、従妹が地元で採れた旬のトモロコシを送ってくれました。もともと糖度が高いことが特徴の品種なのですが、深夜頃に収穫するとなぜかさらに甘味が強くなるとのこと。そのため農家の方々が深夜から早朝の時間帯を見計らって収穫し、新鮮なまま直送してくれているそうです。とにかく鮮度が重要ということで、我々も届いてすぐに調理して自然な甘さを堪能しました。コロナ禍でなかなか気軽に地方へ遊びに行けない状況ですが、旬の味を楽しむことで家にいながらちよとした気分転換になりました。(しまこ)

(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