

# あいまっく

42(3) 2021

## CONTENTS

### Editorial

これからの月・火星探査 ～宇宙航空精神医学の観点から～ .. 松崎 一葉 57 (1)

### シリーズ AIと医療 14

新薬創出を加速する人工知能の開発  
～データ駆動型創薬ターゲット探索プラットフォームの構築～ 工藤 進英 58 (2)

### シリーズ ウイズコロナ時代に考える 3

慶應義塾大学でのCOVID-19パンデミックにおける  
オンライン教育の実践化 ..... 門川 俊明、天谷 雅行 64 (8)

### 医学統計学シリーズ 第58回

メタアナリシスでの非劣性解析 ..... 森實 敏夫 68 (12)

### 「この人・この研究」

第51回 内之宮 祥平先生 ..... 72 (16)

### 救急四方山話 第2回

アナフィラキシー ～免疫の記憶に対する警戒過剰反応～ .... 佐々木淳一 76 (20)

### IMICサービス紹介 第2回

学会会員管理システム「IGMS」 ..... 皆川 雅子 78 (22)





## 2020 年度 財団の活動記録

### 2020 年

- 5 月 2020 年度個人情報保護に関する定期教育（全職員対象）
- 6 月 2020 年度第 1 回定例理事会開催  
2020 年度定時評議員会開催
- 7 月 2020 年度情報セキュリティに関する定期教育（全職員対象）
- 11 月 信濃町煉瓦館防災訓練  
2020 年度ハラスメント防止に関する研修（全職員対象）

### 2021 年

- 1 月 2020 年度品質マネジメントシステムに関する定期教育（全職員対象）  
2020 年度 第 1 回 IMIC オンラインセミナー開催  
講師：石塚 善久 先生（メディカライト・ジャパン代表）  
「メディカルライティング講座 2020 ～あいまいな特徴を持つ日本語とメディカルライティング～」
- 3 月 2020 年度 第 2 回 IMIC オンラインセミナー開催  
講師：阿部 信一 先生（東京慈恵会医科大学 学術情報センター）  
「新 PubMed 活用講座 ～新しくなった PubMed を使いこなせるようになるための解説と演習～」  
2020 年度第 2 回定例理事会開催  
2020 年度臨時評議員会開催

表紙写真（撮影：北山英一）

### あいみっく Vol.42-3

発行日 2021 年 9 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 / 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



# これからの月・火星探査 ～宇宙航空精神医学の観点から～

筑波大学医学医療系 産業精神医学・宇宙医学グループ

助教 道喜 将太郎

教授 松崎 一葉

アメリカ航空宇宙局（NASA）は、2024年以降に女性の宇宙飛行士を月に送るアルテミス計画を予定しています。これまで女性の宇宙飛行士が月に降りたことはなく、アルテミス計画が初めてとなります。宇宙開発においても地上と同様に女性の活躍が期待されており、ダイバーシティを重要視するアメリカを象徴するプロジェクトです。

1969年にニール・アームストロング船長が人類史上初めて月に降りたってから50年となった、2019年のワシントンD.C.で開催されたInternational Astronautical Congress (IAC) で、当時の副大統領であるマイク・ペンス氏は、アルテミス計画において日本が重要なパートナーとなり得ると発言していました。日本も2019年10月に本計画に参加を表明しており、世界の宇宙開発における日本の立場は重要なものとなっていることが伺えます。そして、月軌道プラットフォーム・ゲートウェイを建設し人類が月に住み、その後、火星探査へと向かいます。

有人宇宙開発において、今回の計画は非常に重要な変換点となります。これまでは、宇宙といっても地上約400kmの国際宇宙ステーション（ISS）でのミッションがほとんどです。宇宙飛行士は、常に地球を窓ガラス越しに見ることができますし、何かあれば地球から補給船を飛ばして援助を受けることができます。危機的な状況であれば、比較的すぐに地球へ帰還することもできます。しかし、月に住むと簡単には地球からのサポートを得ることができません。また、火星探査となると往復で3年かかると言われています。その間、通信も遅れますし、直接のサポートを得ることは困難です。ISSからは見えていた地球も見ることができません。道中の3年間の孤独感と単調な生活の退屈さに耐えなければなりません。一方、宇宙船の一步外は死の世界です。数センチの岩石にぶついただけで大変な事故になる可能性もあります。離着陸などの要所要所では操作を一つ誤れば大事故につながるため、極度の緊張が強いられます。不安、孤独さ、退屈さ、そして極度の緊張といった両極端な精神状態を経験することになります。

この退屈さと緊張が併存する状況は、現在の新型コロナウイルス感染症のパンデミックと似ています。市民には自粛が求められ、多くの方が自宅で過ごし単調な生活の退屈さを感じています。外に出たら新型コロナウイルスに感染するかもしれない不安や、病院で働く医療者は、極度の緊張を伴いながら患者への治療を行っています。宇宙航空精神医学と聞くと、どこか自分の住んでいる世界とは違う先進的な医学を想像される方も多くいらっしゃいますが、実は、現代の社会にも応用できる側面は多くあります。不安、孤独、退屈、緊張を抱える宇宙飛行士は、映画やニュースなどのエンターテインメントや家族との連絡、ちょっとしたプレゼントやクルー同士での自国の食事を提供するパーティーなどでストレスを軽減させています。全世界の人々が現在経験している逆境を乗り越えるためのヒントが、宇宙航空精神医学にはあるのではないかと考えています。



# 新薬創出を加速する人工知能の開発 ～データ駆動型創薬ターゲット探索 プラットフォームの構築～

夏目 やよい<sup>1)</sup>、樽林 陽一<sup>2)</sup>

Yayoi Natsume Youichi Kurebayashi

<sup>1)</sup> 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

<sup>2)</sup> 神戸大学大学院医学研究科

## はじめに

新薬を生み出すためには莫大なコストと長期にわたる研究開発が必要であるが、その割には成功確率が極めて低く、ハイリスク・ハイリターン型の業態が製薬企業の特徴である。最近では、新薬開発の対象が、病気の原因が十分に解明されていない難病や稀少疾患にシフトしているため、創薬研究の難易度はますます高くなっている。このような状況を打破するために、創薬の様々な局面で人工知能 (AI) を活用し、開発コスト、期間、成功確率を改善しようとする取り組みが世界中で活発化している。なかでも、創薬化学者の知識とカンに頼っていた低分子創薬の構造最適化に用いられる医薬品分子設計 AI は、大量の構造活性相関データの蓄積を背景に長足の進歩を遂げ、製薬企業による実創薬での成功事例も頻繁に報道されるようになってきた。このほか、毒性病理評価や治験と治験参加者のマッチング、副作用の自動ケースレポート作成など医薬品開発の様々な場面でデジタルトランスフォーメーションが進んでいる。しかし、医薬品開発の起点となる創薬標的を探索する AI の開発は世界的に見ても緒に就いたばかりである。

## 標的選定と Phase 2 成功率

医薬品の開発における最大のボトルネックは Phase 2 (第2相臨床試験) である。Phase 2 は、それまでに細胞や動物を使った前臨床試験で調べてきた新薬候補物質の有効性を初めて患者で検証するステージであり、PoC 試験 (Proof of Concept) とも呼ばれている。Phase 2 での開発中止率 (Phase 2 attrition) が、医薬品開発の他のステージと比較して突出して高いことが問題になってきたのは今から 20 年ほど前の 2000 年前後のことである。その頃から、製薬企業では Phase 2 の成功率改善を目的に、動物モデルの臨床予測性向上や治験デザインの改善など様々な取り組みに力を注いできたが、現在でもその成功率は 30% 程度と低迷が続い

ており、一向に改善される傾向が見られていない<sup>1)</sup>。Phase 2 attrition の原因分析によれば、最も多いのは「薬効が得られなかった」というケースで、その割合は Phase 2 での中止例の 6 割近くであることが報告されている<sup>2)</sup>。患者を対象とした治療試験で「薬効が得られなかった」ということは、創薬標的の選択を間違ったのか、あるいは患者層別化が不十分であったのかのどちらかである。創薬標的は、現在でも細胞や動物を使った実験の繰り返しによる試行錯誤を重ねて選択されるケースが多く、「動物実験だけで効く薬」を作ってしまうリスクが高い。一方、多くの疾患は、見た目は似ているが原因は異なる複数の疾患の総体であることが多い。そのため創薬標的に紐づく分子マーカーを予め見つけ出しておかないと、そもそも薬が効かない患者を治験に組み入れてしまうことにより、統計学的有意差が検出されなくなってしまうというリスクが生じる。特に、疾患の本態解明が十分に進んでいない難病や稀少疾患等では分子マーカーによる患者の層別化が非常に重要となる。しかし、創薬標的と紐づく分子マーカーを活用した層別化治験の割合は驚くほど低いのが現状である<sup>1)</sup>。一般に、創薬研究の開始から Phase 2 に進むまでに要する期間は 10 年程度で、コストは 100 億円以上といわれるが、いずれにしても Phase 2 で失敗する原因はそもそも創薬研究を開始する時点、すなわち 10 年前の標的選択の時点で発生していること事が多いということを確認しておく必要がある。

## AI を活用したデータ駆動型標的探索プラットフォームの構築

Phase 2 attrition を改善するためには、動物実験頼みの現在の創薬標的の選び方を根本から見直す必要がある。すなわち、実験動物のデータではなく、患者の臨床データから創薬標的と患者層別化マーカーの選定を効率的に行う新たなプラットフォームの開発が必要である。近年の生体分子の精密測定技術の長足の進歩により、ゲノムや蛋白質等の網羅的解析を行うことが可

能となり、天文学的な量の網羅的生体分子情報（オミクスデータ）を比較的短時間で収集できるようになってきた。このようなオミクスデータと患者の診療情報から創薬標的及びそれに紐づく層別化マーカーを探索するAIは医薬品開発のゲームチェンジャーとして世界的に開発競争が激化している。我々は、2018年から内閣府官民研究開発投資拡大プログラム（PRISM）の枠組みの中で、世界に先駆けて患者の臨床情報とオミクスデータからAIを活用してデータ駆動的に創薬標的と層別化バイオマーカーを探索する新たなプラットフォームの構築に取り組んでいる（図1）。本稿では、PRISM事業が目指す新たな創薬標的探索プラットフォームの概要について解説する。当該プラットフォームは、①疾患データベースの構築、②AI開発、③知識ベースの構築の3つから構成されていることから、それぞれの項目について順に背景と事業成果を紹介する。

## 疾患データベースの構築

本事業は「新薬創出を加速する人工知能の開発」と銘打つ通り、人工知能（AI）の開発に焦点をおいている。しかし、臨床情報から創薬標的候補をデータ駆動的に提示するAIを開発するためには、まず入力データとなる大量の臨床情報（ここでは、電子カルテなどを含む診療情報及びオミクスデータの両方を合わせて臨床情報と呼ぶこととする）を収集することが必要である。本事業では対象疾患として肺がんと特発性肺線維症（IPF）を選択し、それぞれ1500症例分の臨床情報を収集することとした。

肺がんは本邦において、がんによる死亡数第1位となっているが、がんの原因となるドライバー遺伝子変異を調べ、処方する分子標的薬を選定することにより副作用を抑えながら効果的に治療を進められるようになってき

た。このことから、ドライバー遺伝子変異のタイプなど発症メカニズム別を絞った新薬創出の重要性が広く認知されている疾患であるといえよう。しかし、肺がん患者の約1/3は既知のドライバー遺伝子変異が検出されない所謂パネガティブ症例であり、分子標的薬による治療を行うことができない。そのため、パネガティブ肺がんを対象とした疾患の本態解明や分子標的薬開発に向けて、マルチオミクスデータの収集・解析による研究が盛んに行われており、AIの導入による新薬創出の加速に対する期待は高い。一方、IPFも発症メカニズムの理解が進んでいない疾患であり、国の指定難病となっている。予後が不良であり、上市されている治療薬は2種類しかない。どちらの薬も全てのIPF患者に奏功するものではなく、薬効が認められない症例や副作用により投薬を中止せざるを得ない症例も少なくないことから、疾患を層別化するための分子マーカーや新たな創薬標的の発見が喫緊の課題となっている。なお、IPFと肺がんは併発することが多いことが知られているが、そういったケースの肺がんはほとんどがパネガティブ肺がんであることから、両疾患には何らかの関連性があることが疑われている。

本事業で収集する診療情報は対象疾患に関するマクロな情報に相当し、病院で通常蓄積されるタイプのデータである。一方、オミクスデータ（分子レベルのデータ）は転写産物やタンパク質の量など対象疾患に関するミクロな情報に相当し、生体分子の網羅的測定によって得られる実験データである。本事業では、AIを用いた解析を見据え、マクロな情報とミクロな情報の両方を収集し、個人レベルで関連づけたデータセットを均一な品質で大量に収集することを計画した。しかし、診療情報は医療行為を目的として収集されているデータであることからAIにそのまま入力できる形で蓄積されていくものではなく、また病院ごとに収集して

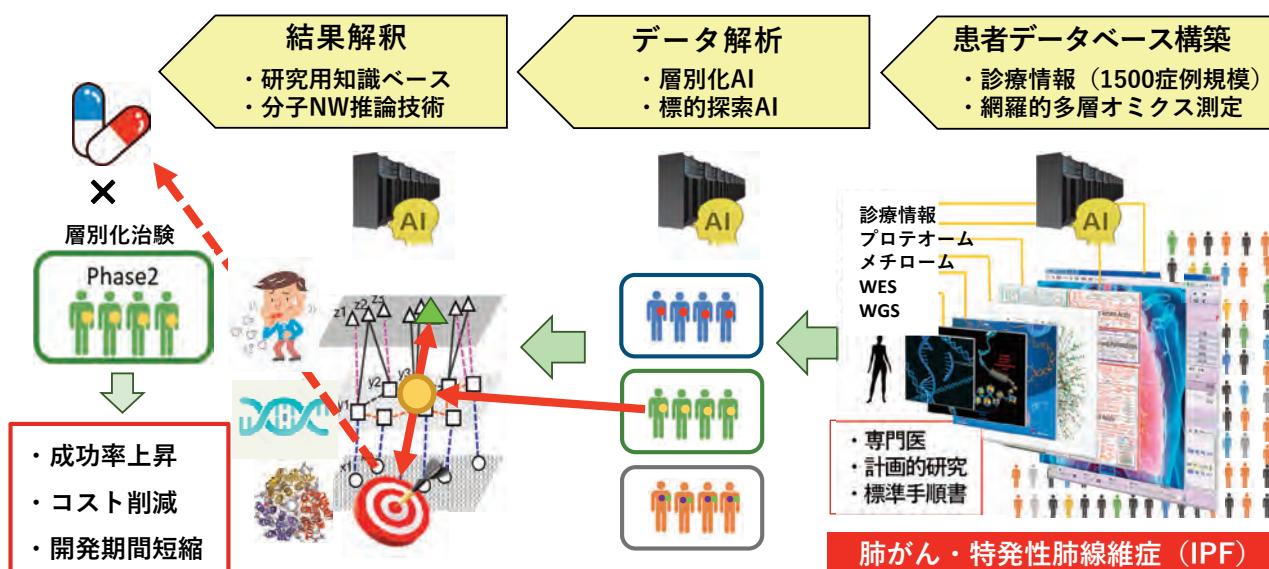


図1 診療情報に紐づけられたオミクスデータから層別化バイオマーカーと創薬標的を探索する新たなデータ駆動型研究スキーム

いるデータの内容やフォーマットは統一されていない。さらに、要配慮個人情報であることから取り扱いには細心の注意を要する。一方、オミクスデータの測定は日常診療では実施せず、目的に合わせて別途計画的に収集する必要があるだけでなく、測定費用の負担が大きい。また、人為的な実験誤差を抑えて安定した測定データを取得する事も大きな課題である。このような様々な理由から、診療情報に紐づけられたオミクスデータは、その潜在価値に大きな期待が寄せられつつも世界的にもその利活用は進んでいなかった。PRISMでは、医薬基盤・健康・栄養研究所（以後、医薬健康研）のリーダーシップのもと、大阪大学大学院医学研究科、国立がん研究センター、神奈川県立循環器呼吸器病センターという本邦トップクラスの専門医療機関の強力なコミットメントを得て、これまでに世界最大規模の肺がん及びIPFデータベースの構築に至っている。国立がん研究センターでは、バイオメディカル分野の実験自動化を目的として産業総合研究所などが開発した汎用ヒト型ロボット「まほろ」を用いることにより、ヒストン修飾パターンを網羅的に検出するChIP-seqデータを大量かつより小さい実験誤差で収集することに成功した<sup>3)</sup>。また大阪大学医学部附属病院では、診療情報を構造化データとして記録することにより後の二次利用を可能にするCDCS（Clinical study Data Collecting System）と呼ばれる多施設臨床研究データ収集システムを開発・導入した<sup>4)</sup>。これにより診療情報をAIで解析するために改めて転記・構造化する必要性がなくなるだけでなく、担当医による記録情報のばらつきを抑え、データ構造化のプロセスで起こりうる人為的ミスによるエラーを防ぐことができる。本事業では、このような成果が基盤となって、データ駆動的に患者層別化や創薬標的探索を行うAIの開発が大きく進展することになった。

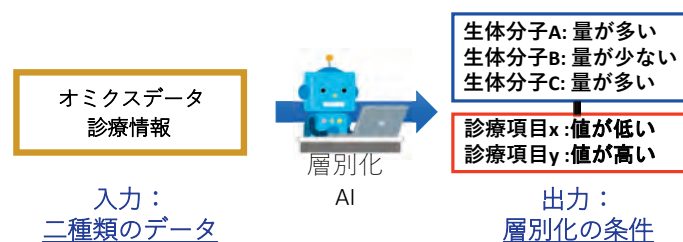
## AI開発

診療情報とオミクスデータを用いてデータ駆動的に患者層別化を実施するにあたり、技術的な課題としては下記のような点が挙げられる。①データ解析の観点

において従来のアプローチ法であるクラスタリングでは、患者の類似度を定義する必要がある。しかし、診療情報にはカテゴリ変数、離散変数、連続変数が混在しており、患者の類似度の定義が容易ではない。更に、仮に類似度を定義したとしても、患者の全体的な類似度をもとにグループ分けを行うため、そのクラスターにおいて認められる特徴が必ずしも症状と連関のある項目であるとは限らない。大多数の「症状と直接連関のない項目」における類似度で患者クラスターが得られてしまい、少数の「症状と直接連関のある項目」の情報が埋もれてしまう可能性が考えられる。②医学研究の観点において従来のアプローチ法であるバイオマーカー探索では、例えば生存率や薬の奏効率など医学的に重要な項目で差があるサブクラスに患者を層別化できるような生体分子の探索を行う。例えば、同じ疾患として診断された患者において分子A、B、Cの量を測定すると仮定する。分子Aと分子Cの量が多く分子Bの量が少ない患者において予後が悪く薬Xの奏効率が低い場合、分子A、B、Cは予後や薬Xの奏功を予測するためのバイオマーカーとして利用することが可能であり、このような患者が有する特徴を解析することで薬Xよりも高い効果を期待できる新薬の開発に繋がれる可能性がある。しかし、このようにバイオマーカーとして利用することができる分子A、B、Cを見つけ出すための医学研究が必要であり、生存率などといった重要な診療情報の項目と紐づけられるような患者層別化に有効なバイオマーカーを効率良く探索するのは容易ではない。

このような課題を解決すべく、医薬健康研と理化学研究所はデータ駆動的に患者層別化ルールを出力するAIの新規アルゴリズムを開発した<sup>5)</sup>。このアルゴリズムに診療情報とオミクスデータを入力すると、上記の例のように「分子Aと分子Cの量が多く、分子Bの量が少ない患者において予後が悪く薬Xの奏効率が低い」といった、オミクスデータ由来の分子レベルの情報と診療情報由来の症状に関する情報を紐付けるルールを出力する（図2）。本アルゴリズムはデータ駆動的に患者層別化を行うことを目的として開発されたものの、その汎用性は高く、入力に用いるデータは必ずしも臨床情

### あらゆるデータを層別化する新しい発想の世界初解析技術



既存知識に頼ることなく、データ駆動的に患者層別化ルールを得ることが出来る

図2 データ駆動的に患者層別化ルールを出力する新規AI

報である必要がない。データタイプが異種であっても本アルゴリズムにより項目間の連関を検出することができるだけでなく、診療情報のようにカテゴリ変数、離散変数、連続変数が混在しているデータであっても解析が可能である。更に、データ解析時に疾患に関する既存知識を用いていないことから、IPFのように発症メカニズムが不明である難病であっても臨床情報を収集・解析することで「どういった症状の患者でどのような生体分子の量が変動しているのか」といった傾向をデータ駆動的に検出することができることを示しており、本事業では実際にこのアプローチにより創薬標的候補の提示に至っている。

## 知識ベースの開発

AIにより臨床情報を解析する際、解析そのものはデータ駆動的であっても、出力結果を生物学的に解釈する上で既知情報との照らし合わせは有効である。この時、結果解釈に有益な既知情報を如何にして効率よく探し出すことができるかはその後の分析にかかる負担に大きな影響を与える。検索対象はDNA、RNA、タンパク質、パスウェイ、フェノタイプと多岐に渡り、その検索対象ごとに規模や目的などが異なる様々なデータベースが世界各地に存在する。そのため、目的のデータベースを探すこと自体が分析の負担となりかねない。更に、これらの散在するデータベースはそれぞれ独自のフレームワークを有するため、複数のデータベースに別々に格納されたデータを統合的・横断的に利用することができない。この様な課題を解決するアプローチの一つに、データウェアハウスの構築がある。ウェアハウスとは倉庫を意味しており、データウェアハウスとは複数のデータベースを倉庫に格納するかのように一箇所にまとめて整理・連結させたものである。これにより、検索キーワードに関連する情報をデータウェアハウス内のデータベースに一括検索することが可能となり、情報検索の効率を上げることができるだけでなく、統合的・横断的解析により個別のデータベース検索では得られない知見を検出することができる。医薬健康研では、創薬研究のためのデータウェアハウスシステム TargetMine (<https://targetmine.mizuguchilab.org/>)を開発・管理している<sup>6)</sup>。Target Mineでは、生体分子情報、疾患情報、医薬品情報など創薬研究において有用なデータベースを一つのオブジェクト指向データモデルに格納することにより、既知情報を用いたデータ解析や情報検索をwebインターフェース上での操作によって簡単に実行することができる。2021年7月現在、TargetMineには創薬研究において特に重要であるヒト、ラット、マウスを対象に60種類を超えるデータセット(Reactome、ChEMBL、DrugBank、ClinVarなど)が格納されている。TargetMineは、ケンブリッジ大学が開発した異種のデータを統合解析するためのデータウェアハウス構築フ

レームワークである InterMine (<http://intermine.org/>)を利用して構築されているが、TargetMineは創薬支援に特化したデータウェアハウスとして複数の生物種、複数の種類のデータを統合している点でユニークである。

TargetMineを用いた情報検索・データ解析の利点は、関連する情報の検索結果が1画面に集約されることにある。TargetMine上で取得可能な情報を閲覧するために複数のwebサイトを行き来する必要がなく、生体分子のリストを入力する場合にはGene ontologyやパスウェイなどを対象としたエンリッチメント解析の結果を即座に確認することができる。本事業では、TargetMineにIPF創薬研究に有用と思われるデータベースを追加し、AIを用いた解析によって浮かび上がってきた生体分子とIPFとの関連性をより効率良く検索し、どのくらい既知情報と矛盾のない結果なのか、疾患によって体の中ではどのような分子イベントが起きていると推定できるのか、といった分析能力が大幅に強化された。

## オープンプラットフォーム

これまで紹介してきた通り、本事業では世界最大規模を誇る肺がん及びIPFのデータベースを構築し、そのデータ解析により創薬標的探索を支援する様々なAIを開発してきた。これらのリソース(データベース、AI)を用いて実際に創薬標的候補を複数提示することに成功しており、順調に成果を挙げてきたと言える。しかし、AIを用いた解析に利活用可能な臨床情報の収集は困難が多く、個々の研究機関や企業で実施するのは負荷が非常に大きい。それだけでなく、国の事業成果として構築されたデータベースなどのリソースが事業終了後に利用されることなく放置されてしまう事が少なからず起きており、国の予算を投じた事業成果をどの様に継続的に有効利用可能な状態に維持するかが新たな問題として浮上している。また、AIについても、創薬の現場で実際に導入されることにより新薬創出が加速されることが期待されるものの、論文やプログラムを公開するだけでは社会実装に繋がらない。そこで本事業では、データベースやAI(解析ツール)、それらの構築に用いたデータなどの事業成果をツール化して簡便に利用できる形で公開し、事業終了後にも広く創薬やAI開発のために二次利用できるシステム(オープンプラットフォーム:OPF)を構築することとした。

TargetMineの章において、様々なデータベースが散在しており統合的・横断的利用ができないという問題点に触れたが、同様の問題点は解析ツールにおいても存在する。AIの発展は目覚ましく、その技術は日進月歩であるが、ユーザーのニーズに合致したアルゴリズムや解析ツールを見つけ出すこと自体が負担となり、また互換性がないことから幾度もデータ変換が必要となることが少なくない。この様な課題を解決するた

め、システム・バイオロジー研究機構は「適切な解析ツールを見つけ出し、互いを連結させた解析（一つの解析ツールの出力を、別の解析ツールの入力として直接利用する）」を実現させるオープンプラットフォームとしてGaruda (<http://www.garuda-alliance.org/>)を開発した。Garudaは、本体を無償でダウンロードできるだけでなく、様々な開発者による解析ツール（ガジェットと呼ぶ）が「ガジェットストア」に並び、ユーザーはまるでスマートフォンのアプリの様に必要なガジェットをGarudaにインストールして解析に利用できる。オープンコミュニティから新しいガジェットが生み出されストアに並び仕組みとなっている点で画期的なシステムである。本事業では、システム・バイオロジー研究機構の支援のもと、Garudaフレームワークを用いてPRISM OPFの構築に着手した（図3）。事業成果である臨床情報データベースや開発したAIを解析ツール化したものをガジェットとしてPRISM OPF上に搭載し、ユーザーのプログラミング技術に依存することなく簡便に利用することができるシステムを開発・公開する計画となっている。また、PRISM OPFで対応可能な範囲を超える発展的な事業成果利用については、本事業に参画している研究機関との共同研究を推進する体制を構築することで継続的に支援することを検討している。

## おわりに

PRISMが目指すデータ駆動型の創薬標的探索を可能とするプラットフォームの構築には、データサイエンス、生物学、化学、医学、薬学、工学等の多岐にわたる専門家や医療の第一線で活躍する医師による異分野連携・融合が必須である。令和3年度は医薬健栄研を中核として大学や国研等13機関が本事業に参画しているが、このような府省連携による大型かつダイナミック

なプロジェクト編成はPRISMの枠組みでなければ実現できなかったであろう。今後は、データベースやAI等の多岐にわたる事業成果を産業界での研究開発に実装する事が喫緊の課題になる。医薬健栄研が計画しているオープンプラットフォームを継続的に発展させ、日本の創薬力強化に繋げるためには産業界の積極的な参画が必須である。

## 参考文献

- 1) IQVIA Institute-Reports-2019 R&D Achievement, <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/2019-r-and-d-achievements>
- 2) Bruce Littman, Assessing investment risk: Peeling the drug candidate onion, <http://pop.transmedassociates.com/docs/EvaluatingDrugCandidateInvestmentRisk.pdf>
- 3) Kaneko, S., Mitsuyama, T., Hamamoto, R, et al. (2021). Genome-Wide Chromatin Analysis of FFPE Tissues Using a Dual-Arm Robot with Clinical Potential. *Cancers*, 13(9), 2126.
- 4) Y Matsumura, A Hattori, S Manabe, et al. A strategy for reusing the data of electronic medical record systems for clinical research. *Stud Health Technol Inform.* 2016. 228:297-301
- 5) Natsume-Kitatani Y, Mizuguchi K, Ueda N. Subset-binding: A novel algorithm to detect paired itemsets from heterogeneous data including biological datasets. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-405195/v1> preprint
- 6) Chen, Y. A., Tripathi, L. P., Mizuguchi, K. et al. (2019). The TargetMine data warehouse: enhancement and updates. *Frontiers in genetics*, 10, 934

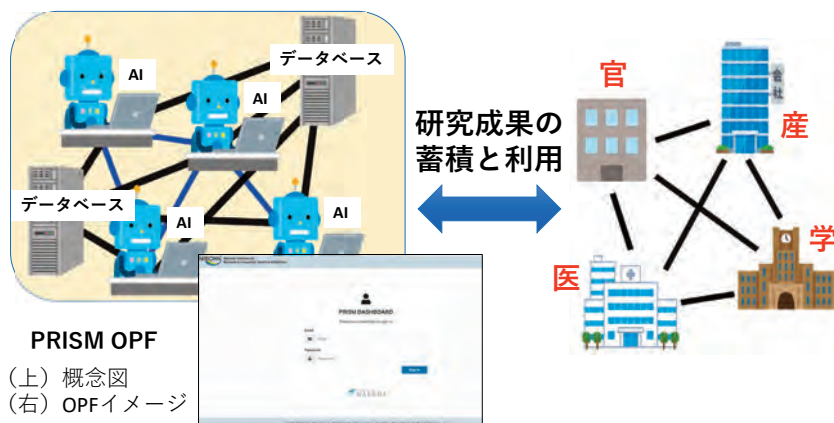


図3 事業成果共有システム PRISM OPF



夏目 やよい  
Yayoi Natsume

### Profile

医薬基盤・健康・栄養研究所

AI 健康・医薬研究センター バイオインフォマティクスプロジェクト  
プロジェクトリーダー

### 略歴

2008年 東京大学大学院 農学生命科学研究科 応用生命化学専攻博士課程修了。その後、京都大学 化学研究所附属バイオインフォマティクスセンター 特定研究員、科学技術振興機構 さきがけ専任研究員、医薬基盤・健康・栄養研究所 バイオインフォマティクスプロジェクト プロジェクト研究員、サブプロジェクトリーダーを経て、2021年9月よりバイオインフォマティクスプロジェクト プロジェクトリーダー。2019年4月より医薬基盤・健康・栄養研究所 PRISM 研究代表者。



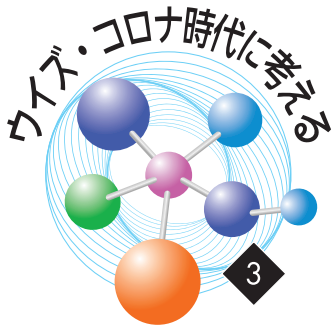
樽林 陽一  
Youichi Kurebayashi

### Profile

神戸大学大学院医学研究科 AI・デジタルヘルス科学分野 特命教授

### 略歴

1979年4月年第一製薬(株)中央研究所入社。その後、バイエル薬品アレルギー研究所長、ファイザー探索研究所長、神戸大学連携創造本部教授・同大学院医学研究科教授等を経て、2013年4月より独立行政法人医薬基盤研究所 理事、2015年4月より国立研究開発法人日本医療研究開発機構 執行役。2018年4月より神戸大学特命教授、東京大学創薬機構客員教授・構造展開ユニットリーダー。2018年7月より国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 官民研究開発投資拡大プログラム (PRISM) プログラムディレクター。



# 慶應義塾大学でのCOVID-19パンデミック におけるオンライン教育の実践

門川 俊明

Toshiaki Monkawa

慶應義塾大学 医学部

天谷 雅行

Masayuki Amagai

## 1. パンデミック前のオンライン教育

パンデミック前の慶應義塾大学医学部のオンライン教育はゼロに近かった。慶應義塾大学全学のオリジナル Learning Management System (LMS)「授業支援」があるのみであった。2010年台に、米国の多くの医学校では、すべての授業を録画配信し、学生は講義に参加してもよいし、自宅で録画されたものを見て勉強をしてもよいという形が進んでいた<sup>1)</sup>。日本でも、聖マリアンナ医科大学や東邦大学でも同じような試みを始めており、慶應義塾大学でも、2019年に、全講義録画を目指して Lecture Archiveの構築を始めていた。しかし、実際には、録画の手間がかかることから、全講義録画まではたどり着かず、2019年度は MCB など一部の科目のみの録画にとどまり、数年かけて全講義録画を目指している状態であった。

## 2. パンデミックへの対応

COVID-19の日本での第一例目が確認されたのが2020年1月14日であり、まだ他人事のように思っていたが、横浜港に寄港したダイヤモンド・プリンセス号の集団感染が2月4日に明らかとなり、いよいよ、日本でもCOVID-19のパンデミックが始まったように感じられ、慶應義塾大学医学部の医学教育も対応を迫られた。2020年2月25日には学外臨床実習の中止を決め、3月21日には4月以降、講義をすべてオンライン化することを決めた。学生有志達とオンデマンド講義を作成するためのマニュアルを整備し、慣れない教員のために、録画スタジオを設営することで、4月1日からの講義をすべてオンラインで実施することができた。一方で、スタートを見合わせていた臨床実習は、1学期はオンラインで実施することを決め、4月24日からオンラインで開始した。オンデマンド配信による講義は順調に配信できていたが、6月におこなわれる4年生の定期試験をキャンパスで実施することが難しいことから、オンラインで試験をおこなう準備を始め、4年生の6科目についてはオンラインで試験を実施した。その後、緊急事態宣言が解除されたこともあり、講義はオンラインで続けたが、7月に解剖実習をキャンパスで実施し、定期試験もキャンパスで実施した。9月からは慶應

義塾大学病院での臨床実習も再開し、2021年1月からは学外での臨床実習も再開した。

## 3. オンライン講義の技法

オンライン講義は大きく2つに分けられる。オンデマンド型（非同期型）とライブ型（同期型）である。オンデマンド型は、事前に講義を収録し、なんらかのプラットフォームで学生が見られるようにする講義である。分かりやすく言えば、Youtubeのようなものである。一方、ライブ型の講義は、Zoomなどのオンライン会議システムを使って、実施するものである。それぞれに長所・短所があり、オンデマンド型の長所としては、好きなときに見られる、早送りで視聴可能、教員の負担は少ないといったものがある。短所としては、インターラクティブにおこなえない、評価は別に必要、まったく見ていない学生の支援が必要というものがある。ライブ型の長所としては、インターラクティブにおこなえる、その場で評価をおこなうことも可能がある。短所としては、通信環境の影響を受けやすい、大人数相手だと、インターラクティブに行うのは難しいといったものがある。慶應義塾大学医学部では、ほとんどの講義はオンデマンド型で実施し、学生はLecture Archive、Boxなどのプラットフォームで受講している。一部の講義はZoomを使ったライブ型講義で実施されている。

また、通常の講義のみでなく、グループワークもZoomを使って可能となった。医療系三学部合同教育は、医学部、看護医療学部、薬学部が一緒におこなう多職種連携教育であるが、1度に350人の学生を50程度のグループに分けてグループワークを主体におこなう教育プログラムである。2020年春学期は、一部のプログラムは中止したが、2020年秋学期からは、Zoomのブレイクアウトルーム機能を使うことで、オンライン上で実施することが可能となった。

上記の様に、2020年度の1年間で一気にオンライン教育が浸透したが、逆に大きな問題を残したのが、1年生であった。医学部1年生は日吉キャンパスで学んでいるが、日吉キャンパスがロックダウンしたことにより、入学してから同級生同士が一度も顔を合わせずに、1学期が終わった。緊急事態宣言が解除された、8

月の2日間、1年生を集め、「慶應医学ショーケース」という形で、慶應義塾の最先端の医療・医学の講義を対面形式でおこなった。その時、1年生が、「自分は今日まで、本当に慶應義塾大学医学部に入学しているか不安でしたが、初めて、入学したという実感を持ってました」という言葉が印象的だった。オンライン教育は合理的なよい部分も多いが、それだけでは、学生同士、教員と学生のインターアクションを持つことは難しいと感じた。

#### 4. Zoom監視下でのオンライン試験

2020年6月に4年生に対して、オンラインでの定期試験を行った。定期試験の実施日に向けて、担当科目の責任者と、どのような形でオンライン試験を実施するか相談した。まず、オンライン試験で定期試験を行った場合にどのような不正がおこるかを検討した。①学生が資料を見るのではないか、②なりすましが起こるのではないか、③学生同士が解答を教え合うのではないか。それに対して、以下の様に考えた。学生のなりすましを防止し、試験中の不正行為（複数の学生が同じ部屋にいる、離席する、など）を防ぐために学生は全員ビデオをONにして、Zoomを使って試験監督が監視した。しかし、Zoomによる監視では資料を見ることを防止できないと考え、試験は資料をみても良いことにした（オープンブック方式）。試験は、Google フォームを用いた多選択肢問題でおこなったが、学生同士が教えあわないように、問題の並び順をシャッフルするとともに、試験問題数に対して、試験時間を短めに設定した（たとえば、100題の問題の試験時間を40分に設定）。

事前に、2回のトライアルをおこなって問題点を洗い出した後、6科目で、この方法によるオンライン試験を実施した。得点分布からすると大きな不正は行われず試験の信頼性は担保できたと考えられた。一方で実効性においてはいくつかのトラブルが生じた。1番大きな問題は、Zoomで110名の学生全員が顔出しを行うためにコンピューターに大きな負荷がかかり、一部の学生では意図せずZoomが途切れると言うトラブルが生じたことである。その場合には意図的であるかないかを後ほど判定し受験が成立したかを科目責任者が判断した。またGoogle フォーム由来のエラーも少数であるが生じた、それに関しては試験監督が新しい問題セットを作って試験時間を延長するなどして対応した。

Zoom監視下でのオンライン試験の信頼性は高かったと考えられ、大きな不正は行なわれていなかった。それは緊急事態宣言下で学生がキャンパスに来られないと言う特殊事情もあり学生と科目責任者の間に信頼関係があったからだと考えられる。一方、実効性に関してはこれをすべての試験で行うのは難しいと考えられた。熟練したオペレーターが万全な準備で行えばトラブルを少なくはできるが、Zoom接続などのトラブルを

ゼロにはできないと考えられた。また、この試験は、オープンブック形式の試験となったが、このことに対しての学生の意見は、概ね好評であり、オンライン試験において、オープンブック形式でも構わないという学生が多かった。一方、オープンブック形式だと、いかに事前に資料をまとめるか、webでの検索能力に左右されるという意見もあった。オープンブックでのオンライン試験を実施したEuboonyanunらの報告<sup>2)</sup>では、通常の定期試験と比べて、点数の相関が低かったという。

#### 5. オンライン試験監督システム

欧米では、オンライン試験監督システムを使ったハイステークスな試験が広く実施されている。代表的なのがTOEFL iBT Special home editionである。COVID-19パンデミック禍においてTOEFLは試験会場での試験の実施ができなかったためにTOEFL iBT Special home editionを提供した。TOEFL iBT Special home editionはProctorUを使ったオンライン試験である。このオンライン試験では、IDを提示し本人確認をおこなったあと、監督官がリモートで受験生のPCを操作し、環境チェックする。Webカメラを動かして、耳の中・部屋・机の上のチェックをおこない資料などが置かれていないことを確認する。ETSの専用ブラウザで問題を解き、回答する。試験中、ウェブカメラと画面共有を通して、不正がないかネット越しに試験官が監視するという仕組みである。このようなオンライン試験監督システムで、厳正な試験が実施できている。

現在、オンライン試験監督システムの需要は高まっており、多くのシステムが存在する。ProctorU、Proctorio、ExamSoft、Examity、Honorlock、Respondus、ピアソンVUEなどが使われている。ProctorUは1対1でネット越しに試験監督がつくシステムである。したがって、この方法では、同時に大人数の受験生がいる場合には実施が難しい。一方、Proctorioは、試験監督が不要で、試験中の受験生の画像、音声を記録して、AIで不正行為を後ほど判定するシステムである。

我々は、富士通株式会社EDTECH事業部の協力のもと、Proctorioを用いたオンライン試験をトライアルする機会に恵まれ、慶應義塾大学医学部4年生の11名がボランティアとして参加して、トライアルが行われた。Proctorioでは、Chromeの機能拡張によってChrome以外のアプリが使えない状態になる。はじめに、本人確認のためにIDとともに撮影する。ウェブカメラで部屋を360度スキャンし、不正な資料がないか、別の人がないかを確認する。試験開始後、webカメラとマイクで受験生の様子と音声を記録される。ProctorioのAIが「疑わしい行動」にフラグを立てるので、後ほど、教員はフラグを見て不正がなかったかどうかを判断する。学生ボランティアからのアンケートでは、半数以上の学生が、Proctorioは不正を抑止し、

公正な試験を実施できる仕組みだと評価した。しかし、どのような行為が不正だと判定されるかわからないので不安といった声もあった。

オンライン試験監督システムを用いた試験は、理論上はハイスコアな試験をオンラインで実施することは可能であるが、常にカメラによって記録されていると言うことは、学生にとって不安であり、パフォーマンスに影響を与える可能性も指摘されている<sup>3)</sup>。さらには、学生に不安を与え、学生のプライバシーを侵害しているという学生達からの抗議によって、The University of Illinois Urbana-ChampaignではProctorioを使ったオンライン試験を実施しないことになった<sup>4)</sup>。同じような学生からの声が他の大学でもある。現時点で、日本の大学で定期試験にオンライン試験監督システムを使っている大学はほとんどない。一方で、今後、海外からの留学生の入学試験など、特定の目的には使われていく可能性はあると考えている。

## 6. 2020年度のオンライン教育を振り返って

慶應義塾大学医学部では、早い段階で講義をすべてオンラインで行うことを決定し、マニュアル整備、スタジオ設営を行ったので、講義のオンライン化は順調に進んだ。オンデマンド講義は、3年生や4年生にとって、自分のペースで学習ができるということで好評であるが、同級生とのネットワークができていない1年生では、一定数の対面講義が必要であると考えた。2021年度カリキュラムより、1年生も週1日、信濃町キャンパスに通学するようになったので、信濃町での講義は対面形式でおこなっている。教室内で学生が密にならないように2つの教室に分けて、2つをオンラインで結び、さらに、体調に不安のある学生は自宅からも参加できるというハイブリッド形式での実施である。また、COVID-19パンデミックのおかげで、数年かけて構築する予定であったLecture Archiveが1年間で完成してしまった。Lecture Archiveでは、学生は他の学年の講義を見ることもできるというメリットもある。

一方において、評価については、未だキャンパスでの定期試験が中心となっている。2020年9月に慶應義塾は全学的に、Canvas LMSというLMSを導入した。今後、評価を定期試験だけにするのではなく、Canvas LMS内で小テストやレポートなどと組み合わせるよう、多様な評価が必要になると考えている。

## 7. Withコロナ時代のオンライン教育

COVID-19パンデミックはいつ終わりをみせるかはわからないが、医学教育という観点からすると、今まで進まなかったオンライン教育が一気に進んだという意味では大きな意味があったと思われる。今後、対面での講義が増えていく際に、構築したオンラインリソースをどうやって生かしていくのか。また、あえて対面で講義を行う意義を考えていく必要があると思われる。たとえば、すでに作られたオンライン動画を事前に見てからキャンパスに来て、講堂ではグループに分かれて症例についてディスカッションするなど、新しい時代の医学教育を構築する必要があると思う。

## 参考文献

- 1) Emahiser J, Nguyen J, Vanier C, Sadik A. Study of Live Lecture Attendance, Student Perceptions and Expectations. *Med Sci Educ.* 2021;31(2):697-707.
- 2) Eurboonyanun C, Wittayapiroch J, Aphinives P, Petrusa E, Gee DW, Phitayakorn R. Adaptation to Open-Book Online Examination During the COVID-19 Pandemic. *J Surg Educ.* 2020 Sep 2:S1931-7204(20)30346-9.
- 3) Kharbat FF, Abu Daabes AS. E-proctored exams during the COVID-19 pandemic: A close understanding. *Educ Inf Technol (Dordr).* 2021 Feb 15, 1-17.
- 4) <https://www.theverge.com/2021/1/28/22254631/university-of-illinois-urbana-champaign-proctorio-online-test-proctoring-privacy>



門川 俊明  
*Toshiaki Monkawa*

### **Profile**

慶應義塾大学医学部医学教育統轄センター 教授

#### **略歴**

1991年：慶應義塾大学医学部卒業。1996年：同博士課程卒業。米国シアトルにある University of Washington 腎臓内科に留学。2002年より慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科助手。2010年より医学教育統轄センター専任講師。2014年より教授。2017年より医学教育統轄センター長。2019年より学部長補佐（教育、大学院連携担当）。医学教育を専門とするとともに、電解質・酸塩基平衡異常の研究、腎臓内科、血液透析の臨床をおこなっている。慶應義塾大学医学部ベストティーチャー賞3回獲得。



天谷 雅行  
*Masayuki Amagai*

### **Profile**

慶應義塾大学 常任理事

#### **略歴**

1985年慶應義塾大学医学部卒業。1989年大学院医学研究科博士課程単位取得退学。米国国立衛生研究所（NCI, NIH）博士研究員、愛媛大学助手などを経て、1996年慶應義塾大学医学部専任講師、2005年同教授（皮膚科学）。2007年慶應義塾大学病院副病院長。2013年医学部長補佐、2017年医学部長。2021年慶應義塾常任理事。専門は皮膚科学。医学博士。

# メタアナリシスでの 非劣性解析

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

ランダム化比較試験のメタアナリシスで介入の効果について統合値と信頼区間を算出する場合、介入の効果が対照よりも高いことを証明する目的で行われた通常の臨床試験、アクティブな対照に対して非劣性を証明する目的で行われた臨床試験、あるいは同等性を証明する目的で行われた臨床試験、さらに一定の閾値以上の優位性を証明する目的で行われた臨床試験のいずれも用いることができる。非劣性を証明したい場合、メタアナリシスの結果からさらに解析が必要である。その方法について解説する。

## 非劣性試験

ある介入が別の介入と比較して、より優れた効果があることを証明するのではなく、劣っているとしてもその程度が臨床的に許容できるあるいは無視しうる範囲であるかあるいはより優れているかを証明する臨床試験は非劣性試験 non-inferiority trial と呼ばれる。非劣性 non-inferiority とは、実験的介入すなわち効果を証明したい介入が、最悪でも、対照の介入の効果よりもある一定の値しか劣っていないことを言い、その一定の値のことを非劣性マージン non-inferiority margin とする。非劣性試験の対照はプラセボや無治療ではなく、アクティブな対照であり、プラセボに対して有効性が示された介入である。

非劣性試験の帰無仮説  $H_0$  と対立仮説  $H_1$  は非劣性マージンを  $d$ 、介入群－対照群の差を  $e$  で表すと以下のようになる：

$$H_0: e \leq d \quad H_1: e > d$$

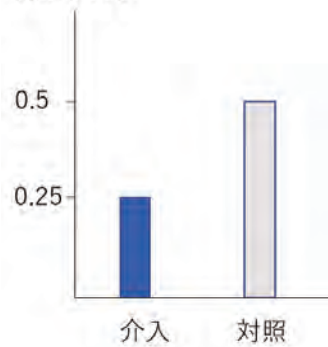
例えば、対照群の有効率（絶対リスク）を  $p_c$ 、介入群の有効率（絶対リスク）を  $p_t$  で表すと、 $e = p_t - p_c$  で表される。もし、生起すると望ましい事象で、それが増加することが期待される益のアウトカムとして測定される場合、介入の効果が対照より劣っていると、 $p_t < p_c$  となり、 $e$  は負の値になる。アウトカムの設定がこの

ような場合、劣性マージン  $d$  は負の値になり、試験で証明したい対立仮説は  $e$  が  $d$  よりも大きい、すなわち負の値の場合はその絶対値が  $d$  の絶対値より小さいか、正の値であれば、非劣性であることを証明できることになる。もしアウトカムが望ましくない負の事象で、その生起が低下することが望ましい場合には、上記の正負の関係が逆になる。なお、非劣性試験におけるサンプルサイズの計算については、本シリーズの第15回および第16回で解説しているので、必要に応じて参照していただきたい。

$p_t - p_c$  は率差 rate difference あるいはリスク差 risk difference と呼ばれるが、リスク比 (Risk Ratio, RR)、オッズ比 (Odds Ratio, OR)、ハザード比 (Hazard Ratio, HR) の場合も自然対数に変換することで正規分布に近似することで同じ扱いができる。これらの効果指標 RR、OR、HR の場合、値が 1 の場合は、介入群と対照群のイベント率＝絶対リスクは同じであることを示す。負の事象＝望ましくない事象がアウトカムとして設定されている場合、これら効果指標の値が  $< 1$  の場合は、介入によってリスクが低下する、すなわち望ましくない事象が起きる割合が低下することを示す。この場合は、これらの効果指標の値を自然対数に変換すると負の値になる。すなわち 1 より小さい値の自然対数は負の値になる。

これらの関係およびベースラインリスクが異なる場合の介入による絶対リスクを図1に示す。棒グラフは介入により、絶対リスク absolute risk すなわちイベント率が半分に減少する例を示す。この場合、 $RR = 0.5$  となる。絶対リスクはひとつの群例えば、介入群や対照群における、イベント率のことであり、二値変数アウトカムの場合、0から1までの値になるが、その自然対数は  $-\infty$  から 0 の値になる。その一部を中央の表に示す。ベースラインリスクすなわち対照の絶対リスクすなわちイベント率が 0.5 の場合、 $RR = 0.5$  の介入を受けると、それが  $0.5 \times 0.5 = 0.25$  に低下する。すなわちベースラインリスク  $\times RR$  の値が、介入を受けた場合の絶対リスクになる。

絶対リスク



	A	B	C	D	E	F	G	H
1						RR	RRの自然対数	
2						0.5	-0.693147181	=LN(G2)
3		絶対リスク	自然対数	ベースラインリスク	自然対数	RR 0.5の介入を受けた場合の絶対リスク BR×RR	ベースラインリスクの自然対数 + RR0.5の自然対数	左のセルの Exponential
4		1	0	0.6	-0.510826	0.3	-1.203972804	0.3
5		0.6	-0.5108	0.5	-0.693147	0.25	-1.386294361	0.25
6		0.5	-0.6931	0.4	-0.916291	0.2	-1.609437912	0.2
7		0.4	-0.9163	0.3	-1.203973	0.15	-1.897119985	0.15
8		0.3	-1.204	0.2	-1.609438	0.1	-2.302585093	0.1
9		0.25	-1.3863	0.1	-2.302585	0.05	-2.995732274	0.05
10				=LN(E4)			=LN(G4)	=EXP(H4)
11								
12				HR	ln(HR)	α	ln(δ)	δ
13				0.5	-0.693147	0.5	0.34657359	1.414213562
14				=LN(D13)			=(1-F13)*E13	=EXP(G13)

図1 絶対リスク、リスク比、ベースラインリスクとの関係およびdの計算

右側は Excel の計算表で、割合の値とその自然対数の値の関係、ベースラインリスクとリスク比から介入による絶対リスクの計算、下の方には d の計算の例を示す。

これを自然対数に変換した上で計算すると、掛け算が足し算になるので、 $\ln(\text{ベースラインリスク}) + \ln(\text{RR})$  が介入を受けた場合の絶対リスクの自然対数になる。実際の計算例を図1に示すが、ベースラインリスク  $\ln(0.5) = -0.693$  で  $\text{RR}$  が  $\ln(0.5) = -0.693$  で、両者を加算すると  $-1.386$  となる。負のより大きな値なる。この値の Exponential を求めると、Microsoft Excel では  $=\exp()$  で求められるが、 $0.25$  となり、上記の計算結果と同じとなる。

さて、非劣性マージンは、対照との差が最悪でもこれ以下（あるいは以上）はまず起こりえないという閾値であり、RR、OR、HR、平均値差 (Mean Difference, MD) などの値で設定される。これらの効果指標は一定の確率密度分布に従うので、その閾値の片側の値を取りうる確率を知ることができる。非劣性の解析の場合は、片側検定で  $\alpha$  水準を  $0.025$  または  $0.05$  に設定することが一般的である。

すでに述べたように、RR、OR、HRは自然対数に変換すると、正規分布に従い、MDの場合は、通常は原スケールで正規分布に従う。RR、ORは二値変数アウトカム dichotomous/binary outcome、HRは生存分析の対象になるような時間-イベントアウトカム time-to-event outcome、平均値差は連続変数アウトカムの場合に用いられる。いずれも、対照との比または差を示すが、介入群の絶対リスク-対照群の絶対リスクの値に相当する。RR、OR、HRの場合は介入群および対照群のイベント率=絶対リスクを自然対数に変換し、その差を求め、エクスポネンシャルを求めて、原スケールに戻すと、元の比の値が得られるので、対数スケール上では介入群の値-対照群の値を求めるという点では連続変数の場合の平均値差では介入群の平均値-対照群の平均値を求めると同じである。

非劣性試験のデザインは、すでに標準的な治療法があり、新しい治療法がそれと比べて、勝るとしてもその差は小さいと推定され、しかし劣ることはないであろうというような場合に採用されることが多い。優位性を証明したり、同等性を証明するよりもサンプルサイズが小さくて済むことが、その大きな理由である。

特に、益のアウトカムに対して、若干劣っていても非劣性マージンを上回る効果があることを証明できれば、副作用が少ない、負担が小さいなどの不利益の程度が劣性部分を埋め合わせできるほどより小さいのであれば、新しい治療法を適用する意義が高まると考えられる。また、アウトカムの重要性の判断は個人の価値観によって異なるので、様々な価値観の患者さんに選択肢を提供することができるのは、望ましいことと言える。

論理的には益と害のバランスあるいは正味の益が複数の益のアウトカムと害のアウトカムを考慮したうえで、証明できれば、一つの益のアウトカムに対して若干劣っていてもその治療法は十分意義があることになる。定量的な益と害の分析を基礎にして非劣性マージンを設定することも可能かもしれない。

## 非劣性マージンの設定法

非劣性試験における、非劣性マージンの設定方法は Sridhara Rによると、固定マージン fixed margin、合成アプローチ synthesis approach、ベイジアンアプローチ Bayesian approach、プラセボ対照アプローチ placebo-controlled approachがある<sup>1)</sup>。メタアナリシスの結果に対して適用する場合は、合成アプローチを用いることができる。Trone JCら<sup>2)</sup>は、メタアナリシスの結果に適用する方法として、合成アプローチでHRを用いる場合の例を報告しているのでそれを紹介する。

## 合成アプローチ synthesis approach

非劣性試験の前提としては、アクティブな対照の治療法はプラセボに対して有効性が証明されていること必要になる。したがって、アクティブな対照の治療法を、プラセボを対照として比較したランダム化比較試験がすでに行われていることが多いので、その結果をもとに非劣性マージンを設定する方法が合成アプローチである。当然のことながら、同じアウトカムが測定されていることが前提である。

この方法では、非劣性マージンの算出には、非劣性解析の対象である新しい治療法と標準治療あるいはアクティブな対照の効果に関するデータは用いない。新しい治療法と標準治療あるいはアクティブな対照の効果に関するメタアナリシスを実行するより先に、非劣性マージンの設定を事前に行う。すなわち、メタアナリシスの結果を見たうえで、非劣性マージンを設定すると、都合の良い方向で設定することが可能になり、恣意的な結果になってしまうため、この非劣性マージンを事前に設定することは重要とされている。非劣性試験の場合も、試験を実行する前に、非劣性マージンの設定が行われる。

アクティブな対照の治療法のプラセボ対照に対する効果を、 $HR_{ACVsCtrl}$  で表し、その効果の内、新しい治療法で保持すべきと考える割合を  $\alpha$  で表すと、非劣性マージン  $d$  は以下の式で計算される：

$$\delta = \left( \frac{1}{HR_{ACVsCtrl}} \right)^{1-\alpha}$$

式の両辺を対数変換すると以下の式が得られる：

$$\ln(\delta) = -(1-\alpha) \ln(HR_{ACVsCtrl})$$

$\ln$  は自然対数を表す。

この式が表すことは、プラセボに対する効果を  $HR$  で表した場合、その自然対数の値の内、割合  $a$  の分を保持するには、 $1-a$  をかけた分だけ非劣性マージンとして設定するということである。 $\ln(d)$  が得られたら、その Exponential を求めれば、原スケールでの  $HR$  の値が得られる。

Trone JC らは、 $HR$  の平均値から  $d$  を算出するだけでなく、95%信頼区間の上限値からも  $d^{MAX}$  を計算し、2種類の劣性マージンを設定している。 $d^{MAX}$  の方が、非劣性の判定がより保守的となる。95%信頼区間の上限値を  $UB$  で表すと、 $d^{MAX}$  は上記の  $d$  の場合と同じ様に以下の式で表される。

$$\delta^{MAX} = \left( \frac{1}{UB_{ACVsCtrl}} \right)^{1-\alpha}$$

$$\ln(\delta^{MAX}) = -(1-\alpha) \ln(UB_{ACVsCtrl})$$

$a$  の値は0~1の間の値（0%から100%）を設定するが、プラセボとアクティブな対照を比較した  $RR$ 、 $OR$ 、 $HR$  などについて、非劣性を証明したい介入が保持すべき効果の割合を示す値である。Trone JC の論文では、 $a$  として50%すなわち0.5の値を設定している。これは、アクティブな対照とプラセボの比較であり、非劣性の解析の際は、そのアクティブな対照を対照として、非劣性かどうかを解析したい介入を比較することになる。

Trone JC らの論文の例では  $HR=0.5$  で  $a=0.5$  の場合が取り上げられているが、この値から計算すると  $d=1.41$  となる。図1の右下に計算例を示す。

$HR$  だけでなく  $RR$ 、 $OR$  の場合も同様に  $d$  を計算することができる。 $RR$  を効果指標にした場合の例を図2に示す。この例ではベースラインリスクを0.5に設定しており、アクティブな対照は  $RR=0.5$  の効果を持ち、 $a=0.5$  にすると、 $d$  は1.41となり、介入最悪の場合  $RR=0.71$  で絶対リスクは  $0.5 \times 0.5 \times 1.41 = 0.35$  となる。

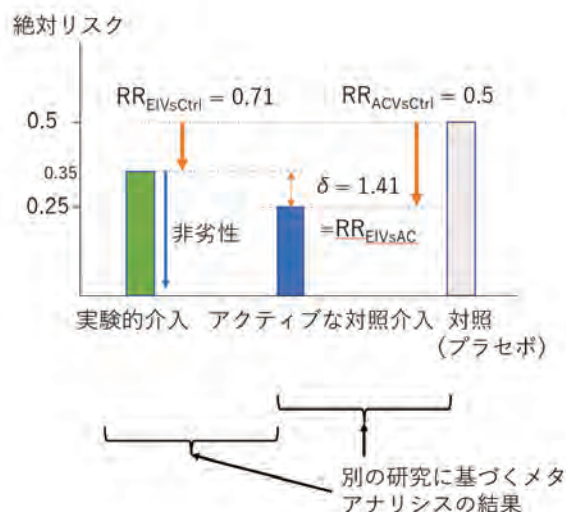


図2 a=0.5 の場合の例

$d$  は実験的介入 (Experimental Intervention, EI) をアクティブな対照介入 (Active Comparator, AC) と比較した場合のリスク比  $RR_{EIVsAC}$  になるので、この例では、 $RR$  が  $a$  水準=0.025 で1.41より小さければ、非劣性を証明できることになる。言い換えると、介入とアクティブな対照介入を比較したメタアナリシスの結果で、95%信頼区間の上限値が1.41より小さければ、非劣性と言える。 $RR_{EIVsCtrl}$  は実験的介入を対照 (プラセボ) と比較した場合の  $RR$  である。実際にはこの値を得るための臨床試験が行われていない場合が多い。 $RR_{ACVsCtrl}$  はアクティブな対照介入と対照 (プラセボ) と比較した場合の  $RR$  である。これは過去の研究のメタアナリシスから明らかにする。

## 固定マージン fixed margin

Trone JC らが推奨する、今まで述べてきた方法のほかに、固定マージンを設定する方法もある。この方法では、臨床的にまた統計学的見地から非劣性マージンを任意の値に決める。メタアナリシスの統合値に対してこの方法で決める場合、メタアナリシスの結果を知ってから、行うことは、問題がある。あらかじめ非劣性マージンを設定したうえで、メタアナリシスを実行することが望ましい。

また、非劣性試験として行われたランダム化比較試験の論文がある場合は、そこで設定された非劣性マージンを参考にして、メタアナリシスの結果に対する非劣性マージンを決めることもできる。ただし、各研究で報告されている非劣性マージンが統計学的に、臨床的に妥当と言えるかどうかは、検討する必要があるであろう。

## メタアナリシスの結果に対する非劣性の判定

さて、実験的介入とアクティブな対照介入を比較した臨床試験の論文から、システムティックレビュー/メタアナリシスにより統合値と95%信頼区間を算出するが、その手順は通常システムティックレビュー/メタアナリシスの手順と変わらない。

結果として、統合値と95%信頼区間が得られ、Forest plotが作成される。それをd、 $d^{MAX}$ と比べて、非劣性と言えるかどうかを判定することになる。

95%信頼区間上限値より上に、dが位置する場合は、非劣性が証明されたと判断する。より保守的に判断する場合は、 $d^{MAX}$ を用いる。そして、信頼区間の外側に非劣性マージンがある場合は、非劣性が証明されたと判断する。

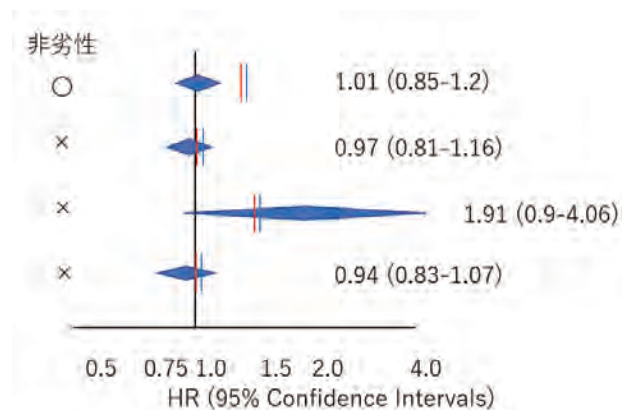


図3 非劣性の判定例

縦の青線はd、赤線は $d^{MAX}$ 。一番上の例は非劣性と言えるが、それ以外は非劣性とは言えない。

## 手順のまとめ

非劣性の証明は、事前に設定した非劣性マージンを決断閾値として用い、2つの介入を比較して行う作業で行われる。前提としてアクティブな対照の効果がプラセボまたはプラセボと同等のアームに対して証明されている必要がある。

**ステップ1:** アクティブな対照とプラセボなどの対照の比較で報告されている効果を明らかにする。複数の研究がある場合は、メタアナリシスで統合値と95%信頼区間を算出する。

**ステップ2:** アクティブな対照の効果の内、保持されるべき割合（パーセント）を決める。0.5（50%）に設定するのがひとつの選択肢であるが、Tsui Mらによると<sup>3)</sup> 実際にはさまざまな値が用いられていることが報告されている。ステップ1の結果の統合値からd、95%信頼区間の上限値から $d^{MAX}$ を算出する。dの値を小さくするほど（HR, RR, ORの場合1に近いほど、自然対数であれば0に近いほど）劣性の程度が小さくなるが、それを証明できる確率は低くなる。

**ステップ3:** 実験的介入とアクティブな対照を比較した通常のメタアナリシスを行い、統合値と95%信頼区間を算出する。

**ステップ4:** 非劣性のアセスメントを行う。ステップ3の信頼区間の外側に非劣性マージンがある場合は、非劣性が証明されたと判断する。逆に、ステップ3の信頼区間の中に非劣性マージンが含まれる場合は非劣性を否定する。また、非劣性閾値が1に近似する場合は、結論を保留する。

非劣性マージンは臨床的に許容できるかが重要であり、統計学的な見地だけで決めることはできないと考えるべきである。また、臨床的に許容できるかどうかを検討する際には、益と害のさまざまなアウトカムに対する介入の効果の大きさと不確実性、それぞれのアウトカムの重要性から益と害のバランスを考慮することが必要であろう。

## 文献

- 1) Sridhara R, Gwise T: 9. Non-inferiority Trials. in George SL, Wand X, Pang H ed. : Cancer Clinical Trials: Current and Controversial Issues in Design and Analysis. 2016, CRC Press Taylor & Francis Group, FL, USA.
- 2) Trone JC, Ollier E, Chapelle C, Mismetti P, Cucherat M, Magné N, Zuffrey PJ, Laporte S: Assessment of non-inferiority with meta-analysis: example of hypofractionated radiation therapy in breast and prostate cancer. Sci Rep 2020;10:15415. doi: 10.1038/s41598-020-72088-2 PMID: 32963332
- 3) Tsui M, Rehal S, Jairath V, Kahan BC: Most noninferiority trials were not designed to preserve active comparator treatment effects. J Clin Epidemiol 2019;110:82-89. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.03.003 PMID: 30858020



## この人・この研究

# 内之宮 祥平 先生 うちのみや しょうへい先生

Shohei Uchinomiya

### Profile

#### 現職

九州大学大学院薬学研究院 創薬ケミカルバイオロジー分野 助教

#### 経歴

2008年 京都大学工学部工業化学科 卒業  
2010年 京都大学工学研究科合成・生物化学専攻 博士前期課程 修了  
2010年～2013年 日本学術振興会特別研究員 (DC1)  
2014年 京都大学工学研究科合成・生物化学専攻 博士後期課程 修了・博士号 (工学) 取得  
2014年 日本学術振興会海外特別研究員 (シンガポール国立大学 Young-Tae Chang 研)  
2015年～ 現職



## ケミカルバイオロジー的観点からの代謝経路の開拓

### 1. ケミカルバイオロジー研究との出会い

私は高校在学時に化学部に所属しており化学に興味を持っていたため、その頃から漠然と化学に関係した仕事に就きたいと思っていました。高校生の頃は水のBOD・COD値を測定する分析化学がテーマの実験を行っていましたが、大学での研究室配属の際には化学の観点から生命現象を解き明かすケミカルバイオロジー研究に興味を持ち、浜地格先生の研究室に進みました。ケミカルバイオロジーは言わば何でもありの複合領域であり、有機化学や分子生物学に加えて分析化学や無機化学、超分子化学と様々な分野を組み合わせる面白さがあります。浜地研在籍時はタンパク質の選択的な化学修飾に関する研究を行いました。ここではタンパク質に目印となるペプチドタグを遺伝子工学的に導入し、そのペプチドタグに対して親和性がある金属錯体を用いてタンパク質に機能性分子を修飾します(図1)。タグと金属錯体は可逆的に相互作用するので洗浄などで容易に解離しますが、タグに求核性アミノ酸残基を、金属錯体に求電子部位をそれぞれ導入することで、両者が相互作用した時に求核攻撃が起き不可逆的にラベル化することが可能となります。当時の私は「上手くいかないかもしれない」などの理由で検討しないなど頭でっかちなタイプでしたが、博士後期課程進学の際に浜地先生から「失敗を恐れず挑戦しないといけない」「コメンテーターではなく研究者にな

れ」とコメントをいただき反省しました(今は自分の指導学生に対して同じことを言っています)。以来、やってみようの精神で研究に取り組み、細胞膜透過性の低い金属錯体を細胞内に導入するペプチドキャリアーを発案することで、金属錯体による細胞内でのタグ導入タンパク質選択的なラベル化法を開発しました。また、細胞表面の標的受容体に蛍光色素を標識し、アゴニスト刺激に伴う受容体のインターナライズやリサイクリングのイメージングにも成功しました。

### 2. シンガポール留学

企業への就職かアカデミアに進むかを悩んだ際、小さくても良いからオリジナルの研究を世界に残したいと思いました。そこでアカデミアでの研究を続けたいと思い、学位取得後はシンガポール国立大学のYoung Tae Chang先生の研究室に留学しました。Chang先生は蛍光イメージング分野での第一人者で、10,000種類もの蛍光色素ライブラリーから特定の生体分子や細胞を検出する蛍光色素を探索する研究をされています。私は学生時代に理論的な分子設計に基づき機能性分子を開発しましたが、標的によっては分子設計が困難な場合もあります。そこで、逆のアプローチであるスクリーニング研究を経験したいと考えました。私がChang研で取り組んだのは、ペルオキシソームに集積する化合物の探索です。細胞内の特定のオルガネラに

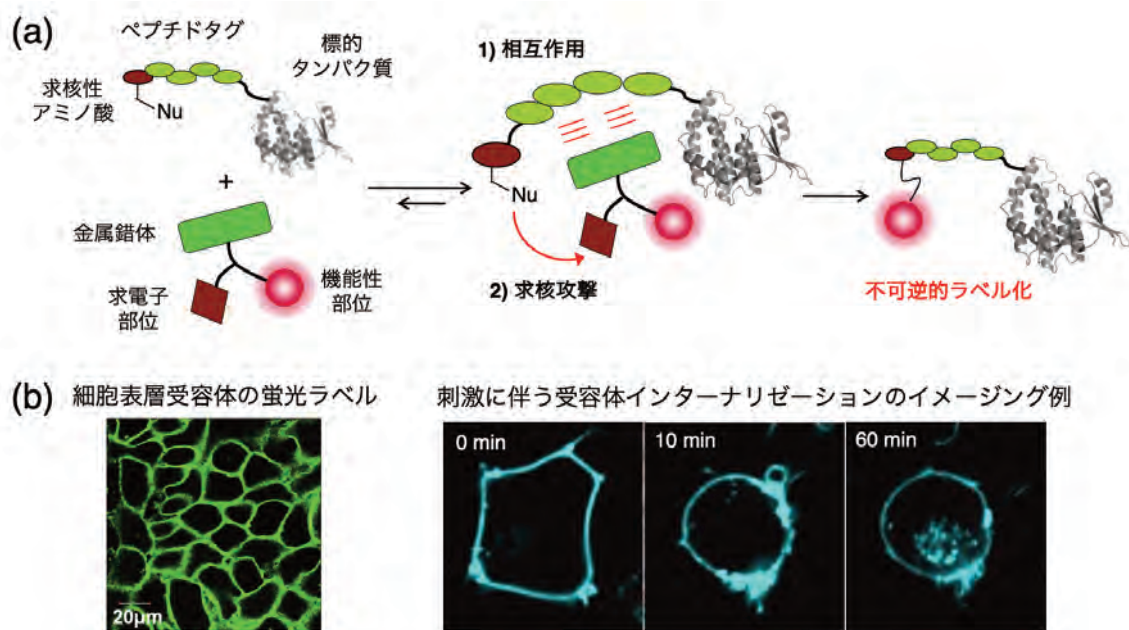


図 1

- (a) 金属錯体を利用したペプチドタグ導入タンパク質の化学修飾法。  
 (b) 細胞表面受容体の蛍光ラベルと刺激に伴う受容体のインターナリゼーションのイメージング例。  
 刺激に伴い細胞内の輝点が増加する様子が見られました。

集積する小分子化合物はオルガネラのイメージングや機能制御を可能とするため、ミトコンドリアやリソソームなどを中心に研究が盛んです。一方、ペルオキシソームはユニークな代謝系を有するにも関わらず、小分子集積法は確立されていません。そこで蛍光イメージングをベースとしてChang先生のライブラリーの細胞内局在を検討しました。残念なことにペルオキシソームに集積する色素は見つかりませんでした。この過程で得られた各色素の局在データを用いて、蛍光色素の構造とその細胞内局在との相関を論文としてまとめる事が出来ました。また、リソソームだけではなく後期エンドソームにも局在する新しい蛍光色素を発見する事ができ、「やれば何か発見する事ができる (Chang先生談)」スクリーニング研究の面白さを実感出来ました。留学前は海外での生活が不安でしたが、シンガポールは治安も良く、現地の生活や外国人の同僚との付き合いは刺激的なものでした (最初英語に苦労しましたが)。さらに、シンガポールには日本人研究者も多く、特に私が働いていた同じ建物には当時早稲田大学のシンガポール研究所があったためメンバーの方々と交流でき (研究の話に加えて、生活アドバイスからフードコートでの飲み会、カジノ体験まで)、帰国してから数年経った今でも親しくさせていただいております。今では、留学を考える学生には「絶対良い経験になる」と勧めています。

### 3. 代謝経路を視るケミカルツール開発の取り組み

帰国後は九州大学大学院薬学研究院の王子田研究室に赴任し、代謝経路を標的とした蛍光プローブの開発に取り組んでいます。蛍光プローブとは、酵素や小分子、熱など様々な標的に応答して蛍光波長や蛍光強度が変化する分子であり、現在では幅広い分野で使用されています。様々なプローブが開発され研究分野としても成熟してきた印象もありますが、未だ検出できない標的も多く、一例に代謝経路を構成する酵素群があります。これまでプロテアーゼなど様々な代謝酵素に対する蛍光プローブが開発されましたが、これらが標的となるのは、酵素の基質選択性が低いため構造の大きな蛍光色素を有する蛍光プローブも基質になるためです。基質選択性が高い酵素を標的とする蛍光プローブの開発は今なお困難であり、特に解糖系やクエン酸回路をはじめとする代謝経路を構成する酵素は生体機能の維持や疾病メカニズムに重要であるにも関わらず、基質選択性が高いため蛍光プローブ開発の面では手付かずです。そこで、これらを検出可能な蛍光プローブを開発できれば大きなブレイクスルーになると期待しました。私が標的に選んだのが脂肪酸β酸化経路 (β酸化) です。これは脂肪酸を分解する過程でATP生産に必要なアセチルCoAを生産する経路であり、重要なエネルギー生産経路として知られています。私はβ酸化を検出するために、脂肪酸に蛍光色素を導入したブ

ローブをデザインしました。初期状態では蛍光Offですが、プローブの脂肪酸部位がβ酸化によって分解されると蛍光色素が脱離し蛍光Onとなる戦略です。また、従来の蛍光プローブは基本的に単一の酵素反応を検出することに対し、本プローブはβ酸化経路を構成する全ての酵素に反応しβ酸化経路全体の活性を検出するという新しい設計を考えました(図2)。ところが、蛍光イメージングに適した長波長励起が可能な蛍光色素は構造が大きいため全くβ酸化の基質にならず、β酸化を標的とした蛍光プローブ開発は難航しました。基質選択性の厳しさを痛感しましたが、1年ほどしてクマリンを導入したプローブがβ酸化の基質になる事がようやく分かりました。クマリンには励起波長が短波長という欠点がありますが(そのため出来れば使用したくないというのが本音でしたが)、構造が小さいため基質選択性の点では有利です。実際、クマリンを導入した蛍光プローブでは、細胞内で脂肪酸が分解されてクマリンが放出されました。また、細胞にβ酸化の活性化剤または阻害剤を添加した際は、濃度依存的にクマリン蛍光がそれぞれ増加または減少したことから、本プローブがβ酸化活性をイメージング出来たことが分かりました(図3)。こうして、特定の代謝経路を生細胞で蛍光イメージングできる初のプローブとして本プローブを報告できましたが、論文投稿の際はエディターやレフェリーから「短波長の色素である」「in vivoで使えない」と一言でリジェクトされるなど厳しい評価も受けました。イメージング分野は数十年の歴史があり様々

な色素・蛍光プローブが開発されているため、標的やコンセプトが新しいというだけでは評価されにくいと感じました。一方、本プローブは試薬会社から販売され様々な分野のユーザーに使用していただいています。代謝経路を視る蛍光プローブの重要性とその需要は確かにあることを感じ、プローブの改良や他の代謝経路に対するプローブ開発に取り組んでいます。また、蛍光プローブはイメージングだけでなく阻害剤スクリーニングなどの創薬研究にも応用可能であり、化合物ライブラリーからβ酸化プローブの蛍光を減少させる(β酸化活性を抑える)新しい化合物を見出すことにも成功しました。さらに、β酸化の蛍光プローブの長波長化にも取り組んでいます。これまでの経験から構造の大きな蛍光色素はβ酸化の基質にならないため、蛍光色素を後から導入する戦略を考案しました(図3)。ここでは、プローブが細胞内でβ酸化を受けるとアルキンを有するキノンメチドが放出されます。キノンメチドは高反応性のため周辺の細胞内タンパク質とランダムに共有結合的に反応し、アルキンを細胞内にトラップします。細胞を固定化後、このアルキンにクリック反応によって蛍光色素を導入することで、ローダミンやシアニンなど長波長蛍光色素でもβ酸化活性をイメージングできました。また、本プローブはマウスの肝臓でもβ酸化を検出できることが分かりました。キノンメチドは構造が蛍光色素より小さいため、本法は様々な経路に応用できる事が期待できます。



図2 酵素活性を検出する蛍光プローブ

従来の蛍光プローブ(a)は単一の酵素反応を検出するように設計されていますが、今回開発した蛍光プローブ(b)は複数の酵素反応からなる特定の経路全体の活性を検出するように設計しました。

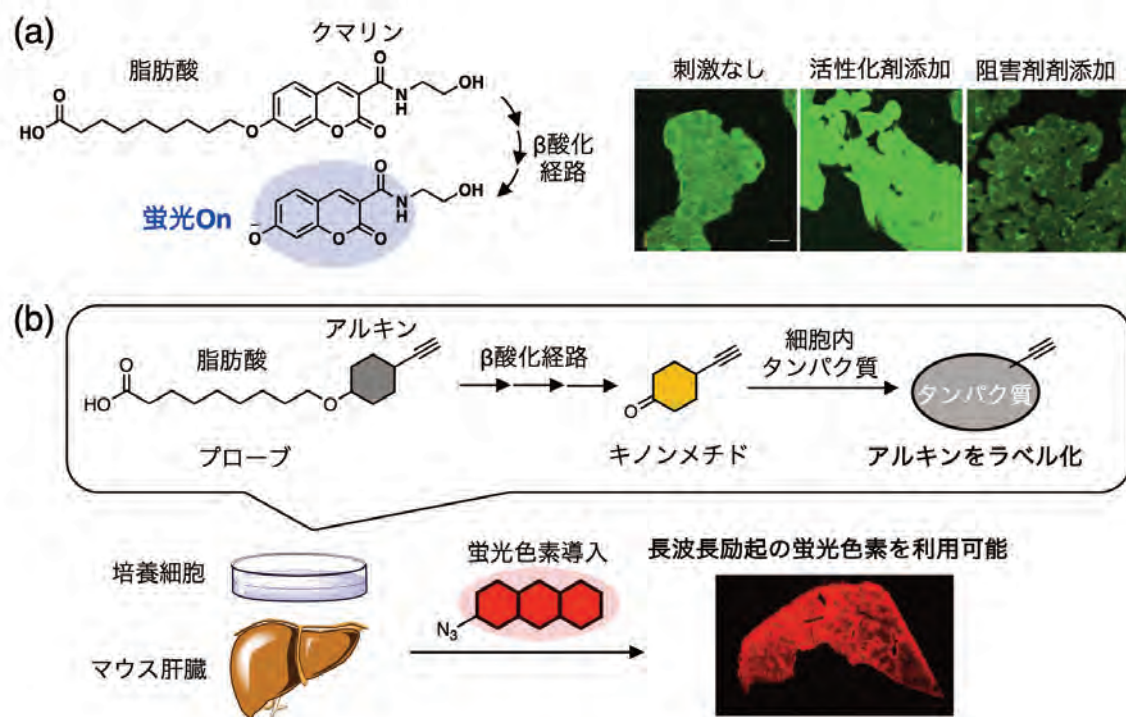


図3 b酸化経路を検出する蛍光プローブ

(a)クマリンを放出するプローブによるβ酸化の生細胞イメージング例。刺激（活性化剤または阻害剤）の添加に対応して蛍光強度が変化しました。  
 (b)キノンメチドを放出するプローブ。蛍光色素をクリック反応で後から導入することで、長波長励起の蛍光色素も使用可能になりました。

#### 4. ケミカルバイオロジー的アプローチによる代謝経路の開拓を目指して

代謝経路は生体機能の維持に重要ですが、基質選択性の高さによるプローブ開発の困難さが一因で、ケミカルバイオロジー的な視点からの代謝経路の研究は未開拓なのが現状です。逆に言えば、代謝経路を標的とした多様なケミカルツールを開発することで、イメージングのみならず薬剤探索など、代謝研究や創薬研究をより加速できることが期待できます。手探りで進む状態であり、色々とアイデアを練って楽しんでいますが、自分のアイデアで切り開いていく点にやりがいを感じます。b酸化プローブの論文がアクセプトされた時のレフェリーの「本研究は様々な代謝経路を検出するmilestoneになるだろう」というコメントを励みに、今後も様々な代謝経路をケミカルバイオロジー的アプローチで開拓し、この領域に自分なりのmilestoneを残す事ができればと考えています。



## 第2回

# アナフィラキシー

## ～免疫の記憶に対する警戒過剰反応～

佐々木 淳一

Junichi Sasaki

慶應義塾大学医学部救急医学 教授

ある夏の朝、13歳の女子中学生が登校中に意識消失したということで救急搬送されてきました。これまで大きな病気などしたことのない健康な方です。病院に到着した時には、すでに自身でお話ができる状態に改善してしまっていたので、少し詳しく様子を聞いてみました。いつもと同じように起床して、当日は珍しくトーストの朝食をとり（普段はご飯）、遅刻しそうだったので走って登校した。途中で身体全体が熱い感じがして、少しかゆいなと思っていたら、フワッとした感じを自覚して、それ以降は覚えていないということでした。この女の子に何が起きたのでしょうか？ 救急外来担当医の頭の中に、「アナフィラキシー？」が浮かんでいました。

救急四方山話（よもやまばなし）の第2回は、「アナフィラキシー」を取り上げたいと思います。

皆さんは、「アナフィラキシー」という単語を耳にされたことはあるでしょうか？ 最近では、新型コロナウイルスワクチン接種後の副反応として注目されていますので、耳にされたことのある、あるいは詳しくご存知の方も多いいと思います。ちなみに、漫画の神様“手塚治虫”の最高傑作「ブラック・ジャック」の第4話は「アナフィラキシー」というタイトルで、麻酔薬に対するアナフィラキシーのある軍大佐の息子が重傷を負い、通常の麻酔下での手術ができないために、BJが緊急手術を依頼されるという話です。Wikipediaによると「アナフィラキシー (anaphylaxis)」の語源は、ギリシャ語で「再び」などを意味し行為の反復などをあらわす接頭辞を意味するana-と、同じくギリシャ語で「見張り、警戒」などを意味するphylaxisが合わさったものされており、繰り返して生じることに対する警戒という意味合いがあるようです。近年の世界的に共通して使用されているアナフィラキシー (anaphylaxis) の定義は、「重篤で致死的な広範あるいは全身性の過敏反応」および「急速に起こり、死に至る可能性がある重篤なアレルギー反応」とされており、広い概念として捉えられています。アナフィラキシーは1902年に

最初の報告がなされ、近年になり診断基準の標準化が進められ、2011年に世界アレルギー機構 (World Allergy Organization: WAO) よりガイドライン (WAOガイドライン) が公開されています。本邦においても、2012年12月に発生した小学校での食物アレルギーによるアナフィラキシーが原因と推察される死亡事故を契機にして、2014年11月に日本アレルギー学会 (Japanese Society of Allergology: JSA) よりWAOガイドラインを基に本邦の実情に即したアナフィラキシーガイドライン (JSAガイドライン) が公開されています。

患者とその介護者がアナフィラキシーを過小認識し、医療従事者が過小診断するため、一般集団におけるあらゆる誘因により起こる実際のアナフィラキシーの世界的な発生率は不明であるとされています。こうした状況ではありますが、アナフィラキシーの発生は稀ではなく、地理的な差異はあるものの、発生率の上昇傾向が認められ、国際的な研究に基づき推定された生涯有病率は0.05～2%とされています。公衆衛生学的には、アナフィラキシーは死因として稀なものとみなされています。この理由は、患者の状況や様子に関する詳細な病歴を目撃者から得られない、死亡現場の調査が不完全である、死亡後の検査によって得られる特異的な病理学的所見が少ない、現状で疾患特異的な臨床検査がないなどといわれており、アナフィラキシーによる死亡と診断されないことも多いとされています。

本邦においても十分な統計報告はありませんが、アナフィラキシーの既往を有する児童生徒の割合は、小学生0.6%、中学生0.4%、高校生0.3%とされています (平成25年度文部科学省：学校生活における健康管理に関する報告)。また、例年の人口動態統計 (厚生労働省) におけるアナフィラキシーショックによる死亡統計では、その原因として医薬品、ハチ刺傷の順に多く、この2つで全体の約80%を占めています。アナフィラキシーの主たる発生機序は、即時型 (I型) アレルギー反応になります。通常、ある種の原因物質 (ア

レルゲン)に感作された後に、同一のアレルゲンに曝露すると、そのアレルゲンがマスト細胞あるいは好塩基球上のIgE抗体と抗原抗体反応を起こす免疫学的機序により、これらの細胞からヒスタミン、トリプターゼ、ブラジキニン、あるいはシステニルロイコトリエン等のケミカルメディエーターが放出され、種々の症状が惹起されます。すなわち、自身の免疫の記憶に対する警戒過剰反応と考えることができます。一方で、IgEを介さない機序も存在することがわかっています。

最も多くみられるアナフィラキシーの誘因は、食物、刺咬昆虫(ハチ、蟻)の毒、医薬品(造影剤、麻酔薬を含む)です。誘因の特定は困難な場合も多く、発症時から遡る数時間以内における飲食物、医薬品、運動、急性感染症への罹患、精神的ストレスなど、アレルゲン物質への曝露、経過に関する詳細な情報に基づいて行うことが原則となります。医薬品としては、抗菌薬(bラクタム系が最多、ニューキノロン系も報告あり)、解熱鎮痛薬(NSAIDsなど)、抗腫瘍薬(白金製剤、タキサン系など)、局所麻酔薬、筋弛緩薬、造影剤、血液製剤、生物学的製剤などが、これまでに報告されており、造影剤は数千件に1件の率で起こるとされています。輸血などの血液製剤では発熱の場もありますが、輸血関連肺障害(transfusion-related acute lung injury; TRALI)や輸血関連循環過負荷(transfusion associated circulatory overload; TACO)と呼ばれる重症病態も報告されています。手術関連で全身麻酔中に生じるアナフィラキシーの誘因としては(ブラックジャックの患者はこれかもしれません?)、麻酔に使用する薬剤(特に筋弛緩薬)、抗菌薬、ラテックスが重要となります。ラテックスでは、ラテックスに含まれるタンパク質に対するIgE抗体を保有する者に起こる即時型反応であり、通常天然ゴム製品に曝露されてから数分以内に始まり、様々な症状を呈します。このハイリスクグループは医療従事者、アトピー体質、医療処置を繰り返し実施している患者(特に二分脊椎患者)、天然ゴム製手袋の使用頻度が高い職業に従事する者とされています。昆虫では、ハチ、蟻など刺咬昆虫の毒成分が誘因となり、この毒成分はホスホリパーゼAなどの酵素類といわれています。短期間に2回刺傷されると、アナフィラキシーを生じやすいとの報告もあります。食物の場合は、本邦では鶏卵、乳製品、小麦、ソバ、ピーナッツなど、欧米ではピーナッツ、ナッツ類が多いとされています。ほとんどが特異的IgE抗体が関与する即時型反応で、典型例では摂取後数分以内に起こりますが、30分以上経過して症状を呈する場合もあります。現在(2008年6月以降)、アナフィラキシーを引き起こすリスクが高い「特定原材料7品目(卵、乳、小麦、えび、かに、そば、落花生)」の表示が食品衛生法で定められています。さらに表示が勧められている18品目(特定原材料に準ずるもの)として、あわび、いか、いくら、オレンジ、キウイフルーツ、牛肉、くるみ、さけ、さば、大豆、鶏肉、バナ

ナ、豚肉、まつたけ、もも、やまいも、りんご、ゼラチンがあげられています。

ここで、冒頭に書きました「アナフィラキシー？」と考えた中学生女子のことを振り返ってみましょう。この場合は、トースト(小麦)を接種した後に運動することになり、その後に全身のほてり感および搔痒感を自覚して意識消失という経過です。食物が誘因となるアナフィラキシーのうち、特異なものに食物依存性運動誘発アナフィラキシー(food-dependent exercise-induced anaphylaxis; FDEIA)というものがあります。原因食物は小麦製品、甲殻類が多く、小麦加水分解物含有石鹼「茶のしずく」使用による健康被害も多数報告されています。通常、原因食物摂取から4時間以内の運動で発症することが多く、NSAIDsや食品添加物(サリチル酸化合物)、アルコール飲料や入浴で、症状が増強するとされています。この女子中学生は、小麦+運動によるFDEIAという診断が確定しました。

今回は治療について触れませんでした。初期対応の中心は、アドレナリンの使用と呼吸循環の確保となります。アナフィラキシーに対してアドレナリンを使用しないことは、死亡のリスクを高めるとされています。アナフィラキシーと診断した場合または強く疑われる場合は、大腿部中央の前外側に0.1%アドレナリンを直ちに筋注することが原則となります。アナフィラキシーの既往のある方には、自身で即座に注射できるアドレナリンの自己注射製剤であるエピペン®(アドレナリン0.3mg筋注、小児用として0.15mg)も処方可能となっています。「アナフィラキシー」は自身の免疫の記憶に対する警戒過剰反応とも考えられるため、意外に多く遭遇する可能性があります。少しでも気になることがある場合には、アドレナリンの自己注射製剤の必要の有無も含め、専門医に相談して下さい。



## IMIC サービス紹介 ②

# 学会会員管理システム「IGMS」 (IMIC Gakkai Management System)

皆川 雅子 Masako Minagawa  
学術事業部 学会事務室長

### IMIC 学会事務室について

学会事務室は、2000年4月、慶應義塾大学医学部の先生からご依頼があった2学会様の事務局業務を受託する形で始まりました。その後、2004年8月、当時1,000以上の学会から事務局業務を受託していた旧財団法人日本学会事務センターが経営破綻したことにより新たな業務委託先を探していた医薬系学会様からの依頼が急増し、現在では学会という枠を超え11団体様の事務局業務を受託しています。

現在の学会事務室の業務は、会員管理、会計、役員選挙、法人登記、各種契約、ホームページ更新、システム管理、利益相反申告などの管理的な業務だけではなく、社員総会・理事会・委員会対応、学術集会・セミナー・シンポジウム・市民公開講座対応、機関誌、資格認定、試験開催、e-learning制作、データベース事業、賞選考、国際学会との連携など多岐にわたっています。

その中で、今回は、2020年にIMICのシステム開発課と共に開発した会員管理システム「IGMS」(IMIC Gakkai Management System) についてご紹介したいと思います。

### 「IGMS」誕生のきっかけ

学会事務室設立後しばらくの間、会員の方々の「登録情報の変更」や「年会費の入金登録」についてはスタッフが各学会の会員システムに1件ずつ手入力するなど、極めてアナログな方法で事務処理が行われていました。人事異動や入金が多い時期はその処理で1日が終わってしまうこともあり、また、入力ミスをいかに防ぐかということも悩みの種でした。

さらには、学会によって使用している会員システムが異なるため、スタッフが様々なシステムを使いこなせるようにならなければなりません。それぞれ使い勝手が悪い部分があると感じて機能改修やカスタマイズが叶わずに非効率的なやり方を続けざるを得ませんでした。

一方、会員の方々もご自身の登録情報や年会費の入金状況を知りたい場合には都度事務局まで問合せな

ければならず、休日を挟んでしまうと翌営業日まで回答を得られないなど、ご不便をおかけしていました。

そこで、2011年、会員の方々のご不便やスタッフ共通の悩みを解決するため、IMICで独自に会員管理システムを構築することになりました。今までいろいろな会員管理システムを使用してきた経験豊富なスタッフたちが、自分たちの利便性だけでなく、会員の方々の目線に立って「こうできたらいいな」「これがあたら便利」というアイデアを盛り込み、2012年に今回ご紹介する「IGMS」の前身となる最初のシステムが完成しました。

### 「IGMS」の主な機能

2012年以降、システム開発課の協力のもと、学会様からのご要望も反映させつつ次々と機能の追加・改修が行われ、ついに2020年に現在の「IGMS」の原型となるシステムが完成しました。その後も機能の追加・改修を行いながら現在に至っています。

現在の主な機能は以下のとおりです。

- ①会員情報管理 (図1: 会員ページ)
- ②請求・入金管理 (図2: 同上)
- ③会員限定のお知らせ掲載
- ④資格認定情報管理
- ⑤ポイント・参会情報管理
- ⑥メール配信
- ⑦オンライン選挙
- ⑧会員の方々へのアンケート

上記の機能のうち、①～⑤までの情報については、全て「会員ページ」に掲載いたしました。会員様がIDとパスワードを用いてご自身の「会員ページ」にログインいただければ、その場でご登録情報を確認することができます。

また、会員の方々の利便性を重視し、①ではご所属先などの修正をご自身で行えるように、②ではクレジットカード決済やコンビニ決済を導入することによりいつでもどこでもお支払いいただけるようにいたしました。

なお、大切な個人情報をお預かりしているため、セキュリティにつきましてはスタッフの教育も含め定期的かつ多角的に行うなど、常に対策を講じています。



図 1



図 2

## 「IGMS」開発の相乗効果

おかげさまをもちまして、現時点では8学会様に「IGMS」を導入いただき、ご好評いただいております。結果的には上記の機能を備えたことにより、それまで最大の懸案事項であった、スタッフの事務処理の効率化（時短）を実現することができました。そして新たに生み出された時間を学会様の新規事業の立ち上げや運営などへのご協力・ご提案に充てることできるようになり、学会事務室における事務局業務の在り方にも大きな変化が生じました。

また、各スタッフは「IGMS」のユーザーである学会様とIMICのシステム開発課との間のパイプ役を自負しています。それは各スタッフが自ら「IGMS」の運営や機

能向上に大きく関わっているからです。そのため、学会様にとっては相談しやすく、また各スタッフにとってはご提案しやすい環境が生まれました。今後も「IGMS」は学会様と共に進化していきたいと考えています。

## 「IGMS」のこれから

現在のご利用は事務局業務受託学会様に限定しておりますが、今後は事務局業務受託学会様以外の学会様でも「IGMS」をご利用いただけるよう準備を進めております。また、「IGMS」のご利用のみならず、学会の運営につきまして何かございましたら、どうぞお気軽にお問い合わせください。

## 編集後記

■長くなった「緊急事態宣言」という言葉がそろそろ聞き飽きてきた今日この頃。この1年半以上で陽性者が増えたり減ったりの波を繰り返し、「第X波」は定期的に、国ごとに少しづつずれてやってくることは世界標準になってきました。この流れが「ワクチン接種」により変わるかどうか、世界中が見守っているのでしょう。今年は主要国の株価も、おおそ右肩上がり。最高値を記録する日も散見されています。いずれの国も医療や生活支援でかなりの国費を注ぎ込んでいると思われませんが、それほど経済復活（期待も含め）しているということでしょう。急に動き出した物流で運輸株が跳ね上がり、旅行関連株はまだ足踏み？そろそろスタート？アジアの一国がバブル崩壊という噂が飛べば、アジアの相場が揺れ動く...経済と株価の連動はおやつ片手にはたから見ていると面白いものです。でも私たちに重要なのは、まずは我が国日本の経済ですね。（食いしん坊女子改め、エセ経済評論家女子）

■早いもので、もう10月。今年も終盤に差し掛かっている、と私が感じるきっかけの1つは、街で見掛ける手帳コーナーです。来年はどれにしよう、と毎年悩むのですが、ここ数年は同じ物を使っています。

決め手は自分の生活スタイルに合った時間軸。様々な手帳が売られていても、日付や時間の配置が自分に合ったものは意外と少ないです。予定は1~2ヶ月先まで付箋で貼り、1日が終わったらその日の出来事を事細かに記録する。お洒落なデコ手帳をSNSで眺めては真似してみたくはありますが、デザイン能力に欠けた私の手帳はきっと来年も文字だらけ。コロナが落ち着いて外出の予定が増えることを祈ります。皆様はどのようにスケジュールを管理していらっしゃいますか？(haricot46)

■東京2020オリンピック・パラリンピックが終わりました。沢山の感動をいただきました。オリパラは開催され学校連携観戦を実施した自治体もある一方で、他の学校行事は中止や縮小が続きます。子供達の思い出と成長や喜びを感じる大切な場所が削られて無念ばかり。子供の一年は重いです。我が家の青春真っ只中JCは、部活の代替わりの大事な試合も中止になり悔やんでいます。それでも縮小開催の体育祭にWeb開催の文化祭、この状況で何ができるかと前向きに取り組む姿を見ると、子供達のパワーにやはり感動させられます。今度こそ安心して青春を謳歌できますように。（ダメ母）

(一財) 国際医学情報センターは慶應義塾大学医学情報センター（北里記念医学図書館）を母体として昭和47年に発足した財団です。医・薬学分野の研究・臨床・教育を情報面でサポートするために国内外の医・薬学情報を的確に収集・分析し、迅速に提供することを目的としています。

医学・薬学を中心とした科学技術、学会・研究会、医薬品の副作用などの専門情報を収集し企業や、病院・研究機関へ提供しています。またインターネットなどを通じて一般の方にもわかりやすい、がん、疫学に関する情報を提供しています。昨今では医薬品、医療機器に関する安全性情報の提供も充実させております。また、学会事務代行サービスや診療ガイドライン作成支援、EBM支援なども行っております。

## ファーマコビジランスサービス

### ■ 受託安全確保業務

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

### ■ Medical Device Alert

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

### ■ SELIMIC Web

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

### ■ SELIMIC Web Alert

大衆薬(OTC)のGVPに対応した安全性情報をご提供するサービスです。

### ■ SELIMIC-Alert (国内医薬品安全性情報速報サービス)

医薬品の安全性に関する国内文献情報を速報でお届けするサービスです。

### ■ 生物由来製品感染症速報サービス

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

## 文献複写・検索サービス

### ■ 文献複写サービス

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

### ■ 文献検索サービス(データベース検索・カレント調査)

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

### ■ 著作権許諾サービス

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

## ハンドサーチサービス

### ■ 国内医学文献速報サービス

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

### ■ 国内医薬品文献速報サービス

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

## 翻訳サービス

### ■ 翻訳:「できるだけ迅速」に「正確で適切な文章に訳す」

医学・薬学に関する学術論文、雑誌記事、抄録、表題、通信文。カルテなど、あらゆる資料の翻訳を承ります。和文英訳は、English native speakerによるチェックを経て納品いたします。

### ■ 英文校正:「正確で適切な」文章を「生きた」英語として伝えるために

外国雑誌や国内欧文誌に投稿するための原著論文、学会抄録、スピーチ原稿、スライド、letters to the editorなどの英文原稿の「英文校正」を承ります。豊富な専門知識を持つEnglish native speakerが校正を行います。

## データベース開発支援サービス

### ■ 社内データベース開発支援サービス

的確な検索から始まり文献の入手、抄録作成、索引語付与、そして全文翻訳まで全て承ることが可能です。

### ■ 文献情報統合管理システム「I-dis」

開発やインフラ構築のコストを抑えた、ASP方式の文献データベースシステムをご提供します。文献情報以外にも、社内資料や資料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