

2013 年度日本臨床薬理学会海外研修員報告書 — その 2 (研修経過報告書) —

小林 徹 *

(受付:2015 年 5 月 10 日)

* Division of Clinical Pharmacology and Toxicology
The Hospital for Sick Children

【はじめに】

小児循環器を生業としていた私が縁あってトロントに渡航し、臨床薬理の道に進んで早くも 2 年が経過しました。Research Fellow として留学して別の分野の仕事をおこなうと、日本でおこなっていた研究は途切れてしまうのが通常ではないかと思えます。2~3 年後に日本に戻るつもりでいた私は日本での研究を継続することにこだわり、Division の仕事と平行して日本の仕事もおこないました。今回はその点に焦点を絞って、徒然なるままに書き記そうと思えます。

【日本で過去おこなった Main Project】

私が群馬で小児循環器科医になったのは偶然の産物、意思とは関係なく医局の人事の都合でした。タイミング良く群馬大学小児科では川崎病のランダム化比較試験を実施するための準備をおこなっており、当時医者三年目の私はランダム化比較試験の実務担当者として On the job training を始めました。6 年ほどかけて群馬でおこなったランダム化比較試験 (Inoue Y, Kobayashi T, et al. J Pediatr. 2006) は終了し、次のステージである全国規模の大規模介入型研究 (RAISE Study: Randomized controlled trial to Assess Immunoglobulin plus Steroid Efficacy for Kawasaki disease) へと歩みを進めました。Principal Investigator の東邦大学医療センター大森病院小児科佐地勉教授の元、私は研究事務局として研究の実務を再び担当することになります。日本全国たくさんの先生方・医療スタッフの皆様からご支援をいただき、重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・プレドニゾン併用療法の免疫グロブリン単独療法に対する優越性を証明することができました (Kobayashi T, Saji T, et al. Lancet 2012)。私は RAISE Study 終了後すぐにトロントへ留学することになります。

【日米川崎病ガイドライン改訂】

日本小児循環器学会は 2011 年に川崎病急性期治療ガイドラインを改定するためプロジェクトチームを結成しました。主任研究者は RAISE Study の Principal Investigator でもある東邦大学医療センター大森病院の佐地勉教授で、日本から世界に向けて川崎病の急性期治療戦略を発信することがその目的です。日本在住からガイドラインの分担執筆者としてガイドラインの改定に参加しており、トロント移動後も引き続きガイドラインの発刊に関与いたしました。二年近くにわたって執筆メンバーと議論を重ね、2012 年の 12 月に川崎病の急性期治療ガイドラインは改定され公表されます。

そして青天の霹靂だったのはトロント移動直前です。2004 年に公表された American Heart Association の川崎病ガイドライン改定メンバーの International writing member の一員として参加す

るよう依頼を受けました。AHA ガイドライン改訂の Principal Investigator はトロント小児病院の Professor Brian McCrindle、私がトロントに移動する事を Boss の伊藤教授からきいたため声がかかったようです。実は留学直前の時期は川崎病の研究キャリアはいったん休止することを考えていました。まったく別のプロジェクトにチャレンジしたかったからです。ただ依頼を受けないわけにはいきません。この時点で臨床薬理と川崎病研究の二足のわらじを履く覚悟を固めました。AHA 川崎病ガイドライン改定では Boston の Prof. Newburger、San Diego の Prof. Burns、Taiwan の Prof. Wo (写真 1 をこの文の周辺に入れて下さい) とともに急性期治療の section を執筆しました。Evidence の収集のために系統的レビューをおこない、ガイドラインに採用した論文の根拠を示す事も求められました。Draft 提出後はすりあわせのためにくりかえし Tel conference がおこなわれます。英語が苦手な私にとってはまさに苦行でした。日本のガイドラインを英訳して writing member 全体で共有したいと Prof. McCrindle から依頼があり、3 ヶ月ほどかけて全訳したりもいたしました。ようやく最終 Draft ができあがりしましたので、近日中に公表できるのではないかと思います。ガイドライン作成を通じて多くの先生方と知り合いとなることができ、また作成の方法論を学ぶことができました。その後、この経験が Division での仕事にも生きることとなります。

【公知申請によるプレドニゾロン保険適用取得】

学術的に優れた研究をおこなって真実を追究することはもちろん大切なことです。ただ、単なる真理の探究ではなく、未来の患者さんのためによりよい治療にアクセスできる機会を作ることはさらに価値があることと考えておりました。

RAISE Study は厚生労働科学研究費をいただいて実施した臨床研究でした。いわゆる一流紙に結果が公表されております。ガイドラインにもエビデンスレベル Ib として収載されました。そのため公知申請を利用して保険適用を取得することが可能です。ガイドライン改定に平行して取り組んだのは公知申請の申請でした。皆さんご存じの通り、公知申請による適用取得のためには医師からではなく製薬会社からの申請が必須です。プレドニゾロンは非常に安い薬です。すでに後発薬も流通しています。当然ながら製薬会社には多額の費用をかけて保険適用を取得するメリットは何もありません。幸い佐地教授のご尽力もあって塩野義製薬さんが公知申請にご協力いただける事となりました。トロントから塩野義製薬の担当者とは何度も連絡をとり、2013 年 9 月 13 日付けで健康保険の適用拡大を取得することができました。塩野義製薬の担当者の方に直接お目にかかれたのは半年後の日本小児科学会学術集会での薬事委員会シンポジウム、感謝の気持ちを伝えると思いがけない事を教えていただきました。スタッフの方がかつて川崎病に罹患した経験があったのだそうです。「自分がかかった病気の治療薬を開発するお手伝いができてとても幸せでした」とおっしゃっていただきました。臨床研究は思いをつないで共有するものと個人的には思っていますが、研究の枠を超えてその思いが繋がったのだと、感動して泣きそうになったことを昨日のように思い出します。現在では RAISE Study 方式の治療が全国に広まりつつあり、Real World での再現性の検証がなされている段階です。我々が提唱した治療戦略が正しいか、判断できる日が近々やって来ることでしょう。

【多種多様な個別プロジェクト】

インターネットは世界を変えたとよくわれますが、トロント移動後にその意味を心底体感することになります。日本で研究をおこなっていた時代、小児冠動脈内径標準値作成のための多施設共同研究(Z Score Project: <http://raise.umin.jp/zsp/>)、内径 Z スコアによる川崎病冠動脈瘤の重症度の評価(Z Score Project 2nd Stage: <http://raise.umin.jp/zsp2/>)、川崎病の原因を探索するための川崎病遺伝コンソーシアム (Japan Kawasaki Disease Genome Consortium: <http://raise.umin.jp/jkdgc/>)といった RAISE Study の付随研究の運営に中心的に関わってまいりました。正直これらのプロジェクトすべてを日本の共同研究者にお任せすることも考えました。ただ細かい糸でも関与することが自分と共同研究者にとって良いのではないかと思い直し、メールとスカイプを利用してこれらの研究実施に継続的に関わることになりました(写真 2 をこのあたりに入れて下さい)。まだ研究結果は公表できていませんが、近日中に研究結果を公表できるとおもいます。

そのほかにも日本の友人や先輩の研究者から共同研究者としての参加を複数ご依頼いただき、データ提供や結果の解析を通じて循環器・呼吸器・血液疾患の研究に貢献することができました (Ogata S, Kobayashi T, et al. Int J Cardiol. 2013; Shiba N, Kobayashi T, et al. Genes Chromosomes Cancer. 2013; Hagiwara S, Kobayashi T, et al. Allergol Int. 2014; Hirai K, Kobayashi T, et al. Pediatr Pulmonol. 2015)。また前任地から継続していた研究もトロントでの生活の中で論文化できました (Kobayashi T, et al. J Pediatr. 2014)。トロントで知り合った仲間(この辺に写真3を入れて下さい)の研究支援、日本の循環器、集中治療、救急、血液、新生児といった小児科の各分野における新プロジェクトの立ち上げにも関わらせていただきました。正直各プロジェクトに一貫性はないのですが、異なった患者集団、研究デザイン、解析方法に思考を巡らすことによって私の「臨床研究リテラシー」が少しでも向上していくことに期待しています。

【最後に】

本第 2 報では日本から継続しておこなっていたプロジェクトに焦点を合せて書かせていただきました。私の場合は日本で Pure な clinical researcher としてのキャリアを重ねておりました。研究内容はネットとパソコンと解析ソフトさえあれば場所を選ばずできるものです。ただ実際にはカナダと日本の仕事を両立するのは想像以上の Effort が必要でした。またこのように日本での仕事を継続することができたのは Supervisor である伊藤教授のご理解と支援をいただいた賜物であることを記させていただきます。次回の第 3 報では我が Division での仕事内容について述べたいと思います。

(国立成育医療研究センター 臨床研究企画室)

写真1:International Kawasaki Disease Symposium にてボストン小児病院の Professor Jane W Newburger(川崎病の免疫グロブリン超大量療法の開発者)と。



写真 2:国際学会で川崎病健体会(という名の飲み会)の仲間たちと



写真3

SickKids 近くの Pub にてトロント心臓の会の仲間たちと

