

**2013 年度日本臨床薬理学会海外研修員報告：**  
**研修完了報告書**

米本 直裕

研修先：オランダ エラスムス大学医療センター  
ベルギー ルーヴァン大学生物統計センター  
(指導者：Emmanuel Lesaffre, Professor, Biostatistics and Statistical Bioinformatics  
Centre, KU Leuven )

研修内容：臨床研究におけるベイズ統計学に関する知識の取得とその応用研究

研修期間：2014 年 3 月 1 日～2015 年 8 月 31 日

現所属：横浜市立大学 次世代臨床研究センター

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 精神薬理研究部

日本臨床薬理学会海外研修員として、2014年3月から2015年8月の1年半にわたり、オランダのロッテルダム市にあるエラスムス大学医療センター(Erasmus University Medical Center)生物統計学講座及び、ベルギーのルーヴァン市にあるルーヴァンカトリック大学(Katholic University of Leuven)生物統計センター(Biostatistics and Statistical Bioinformatics Centre)にて、海外研修を行う機会を得ることができました。本稿では、研修を振り返り、研修先での生活や研修によって得られた知見についてご報告させていただきます。

## 1. はじめに

私は京都大学医学研究科社会健康医学系専攻を修了後、国立循環器病センター、国立精神神経医療研究センター等で、臨床研究、臨床試験に疫学・生物統計の専門家として関わってきました。大学院在学中は、ベイズ統計学の臨床研究、特に疫学、観察研究への応用に関心がありました。ベイズ統計学とは観察された限られたデータに、事前情報(モデル)を組み込むことで、データやモデルからだけでは得ることができない知見を得る方法であり、近年さまざまな分野での応用が進んでいます。今回、日本臨床薬理学会の海外研修の機会を得ることができ、受け入れ先として、近年、Wiley 社からベイズ生物統計学(Bayesian Biostatistics)<sup>1)</sup>を刊行された Emmanuel Lesaffre 教授の下で研究生活に従事することができました。

## 2. 研修先のエラスムス大学医療センターについて

2014年3月の渡航当時、ご指導を頂いた Lesaffre 教授はオランダ、ロッテルダムにあるエラスムス大学医療センターの生物統計学講座の主任教授をされておりました。ですので、そちらで席を頂き、研究生活を始めました。ロッテルダムは、首都アムステルダムから電車で1時間程にある、オラ

ンダ第2の都市で、マース川に面する港町です。町は個性的な現代建築が立ち並んでいます。エラスムス大学は、ヨーロッパのトップ10に入る総合大学で、オランダ出身の人文学者エラスムスにちなんでいます。エラスムス大学医療センターは、1966年に創立されたオランダ第2の総合病院です。臨床研究の方法論に関して、在籍した生物統計学講座以外に、公衆衛生学、疫学、薬剤疫学、ゲノム疫学、医療判断学、医療情報学といった教室があり、学内連携での研究グループ、セミナーが複数開催されていました。また、生物統計学講座内以外に、病院の臨床系講座に、統計学者のポストがあります。本学での有名な研究として、疫学講座が主導する地域ベースのコホート研究である、ロッテルダムコホート研究があります。1990年から開始され、数多くの成果が一流医学雑誌に出版されています。成人だけでなく、出生時から追跡を行う出生コホート研究(Generation R study)もあります。コホートでは臨床情報だけでなく、遺伝情報やMRI検査の情報も収集され、継続的で多面的な成果をさまざまな領域であげています。

### 3. エラスムス大学での生物統計、臨床研究教育について

所属教室では、2週に1回、教室内セミナーがありました。教室員が交代で、研究の進捗や、学会発表の予演を行っていました。私も何度か自身の研究について発表させて頂く機会を頂きました。生物統計学の研究には、研究の動機として、実際の臨床研究のデータが例として使われる場合が多いのですが、教室員の研究では、前述のロッテルダムコホート研究や、教授の先生が参加され、近年 Lancet 誌にも掲載された、看護師の質と病院の死亡率に関するヨーロッパの国際共同研究のデータが用いられていました<sup>2)</sup>。ベイズ統計学については、教授は月に1回、学内セミナーを開催し、さらに、学内外の院生向けに1週間の集中講義がありました。集中講義の半分は、ベイズ統計の基礎から応用までの講義で、残りはソフトウェアによる実演、自習でした。講義は、一般的な統計学(頻度論)とベイズ統計の概念の違いから、数理的な説明、ソフトウェアの使用法まで多岐にわたりました。受講者は統計学者だけでなく、さまざまな分野の研究者、大学院生が参加していました。

大学では、夏と冬に短期の臨床研究コースが開催されています(Erasmus summer program, winter program)。臨床研究コースは、主には臨床研究を志す研究者、臨床家向けのコースです。臨床研究に関する初歩から応用まで多種多様なコースが組まれています。コースの開催期間は夏冬いずれも3週間程度で、週末を除く午前もしくは午後2-3コマからなります。講義は全て英語で行われ、PCによる実習があるコースもあります。コースによっては、提示されたテーマについて議論やグループでの発表などがある場合もあります。講師はエラスムス大学、もしくはオランダの大学からだけでなく、アメリカから疫学で著名なボストン大学の Rothman 教授、因果推論を専門とするハーバード大学の Herman 教授などの先生方が招かれ、開講されています。コース期間を通して複数のコースをとれば、臨床研究の方法論の基礎は身に着けられるようになっています。参加者は世界中から来ており、日本からも毎年数名が参加されていたようです。本研修期間中、自分はハーバード大学の Tyler VanderWeel 教授の因果媒介分析(Causal mediation analysis)などに参加させていただきました。日本においても、短期の臨床研究のコースが開催されていますが、今後、さらなるコ

ース内容の充実が行われ、海外からも参加者が期待できるようなコースが日本にも設置されることを期待したいと思います。

#### 4. 異動

ようやく生活も慣れ、研究活動もようやく軌道にのってきつつあったのですが、お世話になっている Lesaffre 先生が、エラスムス大学を退職し、併任教授であったベルギーのルーヴァン(Leuven)大学に移ることになりました。理由としては、大学内の共同研究での研究費をめぐる問題でした。教室員(学生も含む)はほとんどが他の教室との共同研究に参加しているようでしたが、統計相談、研究打ち合わせの時間なども、かなり厳格に研究費で管理されていました。あらためて共同研究における運営の厳しさ、難しさをあらためて感じました。先生の異動にあたり、私もベルギーに異動して、引き続き研究を進めることを強く勧められました。そこで、学会の海外研修委員の先生方にご相談し、ご了解を頂き、手続きをさせて頂きました。ヨーロッパ、EU の中の隣どうしの国で、同じオランダ語を話し、電車で 2 時間半程度のところにある街への異動だったのですが、大学や行政制度の考え方がオランダとベルギーでは全く違い、異動の手続きには苦労させられました。

#### 5. ルーヴァンカトリック大学生物統計センターについて

ルーヴァン市はベルギーの首都ブリュッセルから急行電車で 30 分ほどの所にある大学町です。ヨーロッパでも有数の歴史を誇るカトリック大学で、オランダ語圏(北部:ブラバント地方)にあります。ベルギーはビールが有名ですが、ルーヴァンにはインペブというビール会社の工場があり、しばしばビールの香りが街中に満ちていました。実はルーヴァン大学は 2 つあり、フランス語圏(南部:ワロン地方)のルーヴァンラヌーヴ(新ルーヴァン市)にも、ルーヴァン大学があります。2 つの大学はかつて 1 つだったのですが、30 年ほど前に言語紛争があり、フランス語の教育を望む人々が出て行き、分かれたそうです。ルーヴァンにはヨーロッパでも有数の大学図書館があるのですが、蔵書はランダムに 2 つに分けてしまったそうです。このあたりにベルギー人気質を感じることができるかと思えます。

生物統計センターは、指導教授の Lesaffre 先生以外に、繰り返し測定データの解析で用いられる混合効果モデルで著書をいくつか出版されている Geert Verbeke 教授、Geert Molenberghs 教授がいらっしやいました。生物統計センターは、ルーヴァンから 1 時間程のハッセルト市にあるハッセルト大学との連携大学院になっています。十数名の常勤教員、数十人の非常勤、ポスドクやフェロー、さらに数多くの大学院生が在籍していました。ハッセルト大学では、オンラインでの修士課程も開講されています。2 週に 1 回程度、外部講師のセミナーがあり、3 ヶ月 1 回程度、ハッセルト大学との合同セミナーがありました。またベルギー内外の他大学統計学関連学部との連携も盛んであり、セミナーも開講されています。(StUDyS: <https://iap-studys.be/>) 自分はエチオピア、ブラジルからの交換大学院生と同じ部屋で研究をしておりました。教室の中ではほぼ英語でのコミュニケーションでしたが、大学での講義は、オランダ語で行われているものも多かったです。

## 6. 研修成果について

オランダでの研修期間中は、主にベイズ統計学のさまざまな計算方法の理論的背景とその方法的な課題、さらに SAS、WINBUGS、R などでのソフトウェアによる計算方法の実現について学ぶことができました。臨床研究におけるベイズ統計学の実現においては、複雑なモデルにおける計算の収束、計算時間等が問題になるのですが、近年、より効率的な計算を行うことができるさまざまな計算アルゴリズムが提案されており、それを実現するソフトウェア (JAGS、STAN 等) も用意されつつあります。

ベルギーでは、応用研究として、複数の観察研究データを、ベイズ統計の方法論に基づいて統合する方法について研究を行いました。これはヒストリカルデータを用いた臨床試験の解析の方法や、メタアナリシスと似た方法ですが、ベイズ統計を使うことでより、柔軟なモデルを適用できることを目指して研究を行いました。成果については、現在学会発表の準備をしております。また、薬剤疫学データベースについて、小児、若年者に対する抗精神病薬の投与について解析を行いました。結果の一部について 11 月のアジア薬剤疫学会で発表しましたが、12 月の日本臨床薬理学会でも発表予定です。さらにこれを題材にして、ベイズ統計を利用した解析の検討を進め、経時データにおける繰り返しの情報、再発リスクに対する薬剤評価のモデルについて研究を行いました。こちらも現在学会発表の準備をしております。

さらに研修期間中には、今までかかわってきた数多くの臨床試験、臨床研究の共同研究の解析を行い、数多くの成果を論文として公刊することができました<sup>3-16)</sup>。研修期間中に得た広い知見により、よりよい成果を出すことができましたと思います。今後もその知見を活かして、成果を出していきたいと思います。

## 7. おわりに

当初の計画では、2016 年 2 月までを研修の予定としておりましたが、2015 年 8 月末をもって終了し、9 月より横浜市立大学次世代臨床研究センターに着任いたしました。横浜市立大学では、2015 年 4 月に次世代臨床研究センターを発足させ、臨床研究中核病院の申請を目指しております。そこで、さらなる臨床研究、臨床試験の推進のため、生物統計家として、臨床研究の基盤整備および研究支援に参画して欲しいというお誘いを受けました。ベルギーに残ってこのまま研究を続けたいという思いもありましたが、8 月末で研修を終了し、日本へ帰国することにいたしました。

本研修において、期間中に数多くの計画変更があり、日本臨床薬理学会の先生方、事務局の皆様には大変ご迷惑をおかけしたことを改めて深くお詫びいたします。さまざまなトラブルにも関わらず、このような貴重な経験ができましたのは、皆様のご支援の賜物と誠に感じております。改めて心より感謝申し上げます。今後は研修で得た経験を生かして、日本の臨床試験、臨床研究の推進にいくばくかの貢献ができればと思います。

## 文献

1. Lesaffre E, Lawson AB. Bayesian Biostatistics. Wiley, 2012.
2. Aiken LH, Sloane DM, Bruyneel L, Van den Heede K, Griffiths P, Busse R, et al. Nurse staffing and education and hospital mortality in nine European countries: a retrospective observational study. *Lancet*. 2014; 383(9931):1824-30.
3. Wang H, Liddell CA, Coates MM, Mooney MD, Levitz CE, Schumacher AE, et al. Global, regional, and national levels of neonatal, infant, and under-5 mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9947):957-79.
4. Kassebaum NJ, Bertozzi-Villa A, Coggeshall MS, Shackelford KA, Steiner C, Heuton KR, et al. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9947):980-1004.
5. Yamauchi T, Inagaki M, Yonemoto N, Iwasaki M, Inoue M, Akechi T, et al. Death by suicide and other externally caused injuries after stroke in Japan (1990-2010): the Japan Public Health Center-based prospective study. *Psychosom Med*. 2014;76(6):452-9.
6. Murray CJ, Ortblad KF, Guinovart C, Lim SS, Wolock TM, Roberts DA, et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014; 384(9947):1005-70.
7. Kawashima Y, Yonemoto N, Inagaki M, Yamada M. Prevalence of suicide attempters in emergency departments in Japan: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2014;163:33-9.
8. Kawanishi C, Aruga T, Ishizuka N, Yonemoto N, Otsuka K, Kamijo Y, et al. Assertive case management versus enhanced usual care for people with mental health problems who had attempted suicide and were admitted to hospital emergency departments in Japan (ACTION-J): a multicentre, randomised controlled trial.

Lancet Psychiatry. 2014;1(3):193-201

9. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators.

Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.

Lancet. 2015;385(9963):117-71.

10. Inagaki M, Kawashima Y, Kawanishi C, Yonemoto N, Sugimoto T, Furuno T, et al. Interventions to prevent repeat suicidal behavior in patients admitted to an emergency department for a suicide attempt: a meta-analysis.

J Affect Disord. 2015;175:66-78.

11. Watanabe N, Horikoshi M, Yamada M, Shimodera S, Akechi T, Miki K, Inagaki M, Yonemoto N, Imai H, Tajika A, Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, Furukawa TA; Steering Committee of the Fun to Learn to Act and Think through Technology Project.

Adding smartphone-based cognitive-behavior therapy to pharmacotherapy for major depression (FLATT project): study protocol for a randomized controlled trial.

Trials. 2015;16:293.

12. Endo K, Yonemoto N, Yamada M.

Interventions for bereaved parents following a child's death: A systematic review.

Palliat Med. 2015;29(7):590-604

13. Global Burden of Disease Cancer Collaboration,

The Global Burden of Cancer 2013.

JAMA Oncol. 2015;1(4):505-27.

14. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators.

Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.

Lancet. 2015; 386(9995):743-800.

14. GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators,

Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological

transition. *Lancet*. 2015 Aug 27.

15 .Maruyama H, Yonemoto N, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network of Japan. Weight Growth Velocity and Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants. *PLoS One*. 2015;10(9):e0139014.

16. Yonemoto N, Tanaka S, Furukawa TA, Kato T, Mantani A, Ogawa Y, Tajika A, Takeshima N, Hayasaka Y, Shinohara K, Miki K, Inagaki M, Shimodera S, Akechi T, Yamada M, Watanabe N, Guyatt GH; SUN(^\_^)D Investigators.

Strategic use of new generation antidepressants for depression: SUN(^\_^) D protocol update and statistical analysis plan. *Trials*. 2015;16(1):459.