

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）—

岩城寛尚

1. はじめに

私は、平成28年4月から日本臨床薬理学会海外研修員として、現在ハーバード大学公衆衛生大学院で学んでおります。当初は Harbor-UCLA 医療センターの Roger Lewis 先生のもとに、アダプティブデザインによる中間解析について研修しておりましたが、臨床研究のデータ解析について、体系的に学ぶことを目的に、Harvard 公衆衛生大学院で Quantitative method の修士課程(Master of Public Health-MPH)にも在籍しております。

2. 公衆衛生大学院で特に印象的だった授業

ハーバードは因果推論の分野で著名な研究者が多く在籍しており、関連した授業も多く開催されます。これらの授業は非常に難解と評判で、主に疫学の博士課程に在籍する学生を対象としていますが、1年間の修士課程でも、基礎の部分は学ぶ機会があり、とても勉強になりました。

臨床研究は大別すると観察研究と介入研究がありますが、介入研究のうち特にランダム化が行われるものは、ランダム化によって比較群の条件をそろえるので、理論的には直接比較するだけで介入と結果の因果関係を得られます。しかしランダム化のできない観察研究や、ランダム化をしていない介入研究では、暴露因子（または介入）が、結果に影響を及ぼしていると結論づけるためには、交絡因子を調整し、バイアスをどう取り除くかということが問題です。これを DAG (Directed Arrow Graph) というツールを使いながら学ぶのがこの因果推論の授業です。DAG は左から右に時間が流れること、因果関係が矢印の方向で示され、一方向にのみ向かうことが大きな特徴です (図1)。

当初は面食らいますし、DAG に付随して色々な特有の用語なども学ぶ必要がありハードルは低くはないですが、使い方に慣れると、複雑な交絡やバイアスを図示し、研究デザインを考えるためにとても便利なツールでした。秋に行われる EPI289 という

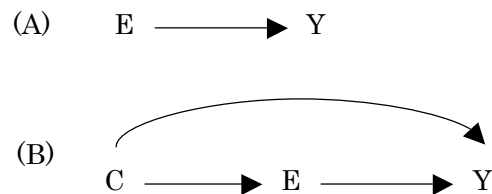


図1. DAG

(A) Eが暴露、Yが結果を表し、因果関係は矢印で表せる。例. E 高血圧、Y 脳卒中。

(B) Cは交絡因子。EとYの真の因果関係を推測するにはCの影響を取り除かなければならない。例. C 不健康な生活習慣

授業では、Harman 先生と共に DAG を書き、統計ソフトを駆使しながら、Inverse Probability Weighting (IPW)や G-formula (Standardization)、G-estimation などの手法を使って、観察研究における結果から、実際には観察できない(Counterfactual な)比較群を作り出すことで因果関係を推測します。臨床研究は基本的にはほとんどが観察研究であることを考えると、観察研究でどう因果関係を証明するかということは重要な命題であり、その方法を学べたのは大きいと思いました。

これまで回帰分析、経時データ解析、生存分析などの一般的な手法も学びましたが、それ以外で特に印象に残っているのは、薬剤疫学の授業と、データマイニングの授業です。前者は、Sebastian Schneeweiss 先生が行っており、Propensity Score や Disease Score の使い方、自己対照法、操作変数法などのデザイン手法や、クレームデータを実際に使った解析実習などを行うことで薬の副作用を観察データからどう検出するかということについて学びます。授業の最後では、一つ一つの薬に注目するのではなく、データベースをリアルタイムにモニタリングしてシグナルを検出できるシステム構築の話になり、実際に医師や患者から副作用との因果関係の報告が起きる数年前から副作用シグナルが検出できるのだというようなダイナミックな成功例が示され、感銘を受けました。

また、データマイニングの授業は、多くの因子から結果の予測モデルを作るための機械学習の手法がハンズオンで教授されます。特に仮説を持たずに変数をモデルに投入し、結果的に相関の強いものを取り出していくという手法は、あらかじめ仮説をもって検証を行う先述の因果推論とは全く視点が違いますが、ノイズを含めて多くのデータが集まるようになってきている昨今の流行りの手法でもありますし、予想もしない意外な相関が出てきて、臨床課題に結びついたりするので、特に楽しい授業でした。

3. 卒業研究

ハーバード公衆衛生大学院の修士課程は 10 カ月であり、あっという間に私も卒業まで 1 か月となりました。私の専攻である Quantitative Method の卒業要件として、必要数の単位取得とは別に、卒業研究の発表があります。学んだ知識を駆使して、自らの研究課題に取り組むという、修士課程のハイライトであり、授業の名前も Culminating experience と名付けられています。日本の多くの大学院での研究のように、先輩研究者がつきっきりで教えてくれるわけではなくほとんど自分で進めていかなければなりません。その代わりにあらかじめ研究過程が細かく分けられており、マイルストーンにそって進めていくことで、無理なく研究を進められるようになっています。すなわち、①研究課題の設定、②先行文献調査と試験デザインのプロトタイプ、③その分野のエキスパートへのインタビュー、④解析計画の作成、⑤最終解析結果の発表、と 1, 2 か月ごとに順を追って進捗を提出することが求められ、研究の型というべきものも学ぶことができます。個人的にこれまであまりできていなかったことで、やってよかったと感じたのは、早い段階でしっかりと先行文献調査をして文書化することと、エキスパートへのインタビューでした。前者は自分の臨床課題が何

にどのようにこたえるのかということをしかり考えることができましたし、インタビューでは、将来研究結果を発表する際に問題となるであろう点をあらかじめ第三者の視点で指摘してもらえたことで、より試験計画を洗練することができました。クラスメートには、すでに研究者としてもかなりキャリアがある方から、まだ医学部の3年生や4年生といった研究のトレーニングを受けていない人までいましたが、皆この進め方に沿うことで大変ユニークでかつしっかりとしたデザインの研究を行っています。特に面白いと思ったのは、社会が健康に及ぼす影響についての研究が多くみられることで、例えば地域の皮膚科医の人数と医療費の関係を調査したり、**Social Security Number**の無い患者とある患者のアウトカムを調査したりといった、いわゆる公衆衛生らしい発表というのは、臨床をしてきた自分にはとても新鮮でした。私は **Health Professional Follow-up Study** というハーバードの健康人コホートを 사용하여、**Restless Leg Syndrome** と **Parkinson** 病の危険因子との関係を解析しており、現在発表準備中ですが、今後論文にしていきたいと思っています。

4. 今後の展望

ハーバード公衆衛生大学院の疫学・栄養学をされている **Alberto Ascherio** 先生は健康人コホートを用いて主に神経疾患のリスク因子解析をしています。私も先生の指導を受ける機会を得て、その研究の一部に参加させてもらっています。日本にいるときに疾患データベースは作ったことがありますが、数百人レベルであり、十万人規模のデータを扱えるのは貴重な経験です。データが蓄積されているコンピューターネットワークに接続し、そこに統計ソフトのコードを送ると、結果のみが返ってくるといったシステムで、個別の情報やデータテーブルなどは個人情報として見ることはできないので、初めはなかなか解析を進めていくことが難しかったのですが、やっと慣れてきました。残りの期間は、このような巨大なデータベースの使用に習熟していくとともに、コホートの運営などがどう行われているかということを見ていきたいと思っています。また、学んだ手法を駆使して、健康人のリスク因子解析だけでなく、パーキンソン患者データベースでの進行予測因子解析もしたいと思っています。

パーキンソン病をはじめとした神経変性疾患は進行が比較的遅いため、新規治療法の開発が難しいという面がありますが、リスク因子や進行予測因子の研究を通じて、病態を明らかにするとともに、治療開発に貢献するのが目標です。

また、観察研究のデータ解析だけでなく、介入研究についても現在解析を進めているものがあり、本研究を通じて **Roger Lewis** 先生のご指導を受けながら理解を深めていく所存です。大学院卒業以降は、これまで学んだ知識を実践し、さらに研鑽をつんで、帰国後に実用的な研究が進められるように精進したいと思っています。