

2015 年度日本臨床薬理学会海外研修員報告： 研修完了報告書

岩 城 寛 尚

研 修 先：Harbor-UCLA Medical Center, USA (指導者：Roger Lewis, MD, PhD)
Harvard School of Public Health, USA (指導者：Alberto Ascherio, MD, DrPH)
研修内容：臨床研究のデザイン・運営方法、および解析手法の習得
研修期間：2016年4月1日～2017年12月31日
現 所 属：愛媛大学大学院医学系研究科 薬物療法・神経内科学

日本臨床薬理学会海外研修員として、2016年4月から2017年12月の期間、米国で臨床研究の計画・解析手法について研修を行いました。当初は Harbor-UCLA 医療センターの Roger Lewis 先生の元でアダプティブデザインを取り入れた中間解析計画書作成を行い、2016年7月からは Harvard 公衆衛生大学院で学びながら、同大学院疫学研究部門の Alberto Ascherio 先生の元でコホートデータの解析に取り組みました。

1. はじめに

本研修以前は、愛媛大学大学院医学系研究科薬物療法・神経内科にて、パーキンソン病を主な対象として患者データベースの作成、疾患リスク因子研究、薬物動態研究およびランダム化比較試験に関わっていました。臨床疑問を解決する手段として、臨床研究に面白さを感じていましたが、研究デザインやデータ解析の具体的方法について知識が足りないことに問題意識がありました。その都度、学んでいるつもりでしたが、統計ソフトのアウトプットの本質的な解釈、交絡因子の調整や欠損値の処理など、自分のやっていることの妥当性には不安がありました。そこで、経験の中で疑問に感じていたことを整理し、臨床研究の全体像を系統立てて学ぶ機会として、本海外研修員に応募しました。さらに新たな挑戦としてベイズ理論、特にアダプティブデザインについて勉強すること、また臨床研究論文が多く出る米国のシステムを学んでくることも目的としました。

2. Harbor-UCLA 医療センター、LA Biomedical Research Institute

最初にメンターとなっていた Roger Lewis 先生

は、現役で当直もこなす救急部教授でありながら、国内外でアダプティブデザインの普及活動やコンサルティングを行っている異色の医師です¹⁾。Lewis 先生が2011年第12回瀬戸内国際臨床試験カンファレンスでの招待講演²⁾で愛媛に来られた時にお知り合いになった縁で、2016年4月から Harbor-UCLA 医療センターの客員研究員として受け入れていただきました。

滞在していても気づいたのが、医学教育の早い段階から、臨床研究にも触れる仕組みがあったことでした。例えば、医局のホワイトボードには複数の臨床研究プロジェクトが箇条書きされており、その横にローテートしてきたレジデントや学生の名前が書きこまれています。彼らは、自分が希望するプロジェクトについて、被験者の同意取得、検査の付き添い、研究データの取得業務に従事し、論文まで書いてしまいます。ベッドサイドのトレーニングと一緒にやるのはレジデントにとって大変なのではと思いましたが、概して彼らのモチベーションは高く、また指導医もこれに応えてしっかりと時間を割いていました。医学部入学前に数年研究している学生が多いこと、また良い論文を書くことで競争の激しいマッチングやトレーニングプログラム応募の際に有利にしたいという思惑があることなど、米国特有の事情も影響して、教育効率や研究生産性は高いといっていました。その他にも、臨床トピックに対して最新情報を、若手が持ち回りで、紹介するカンファレンスものぞきました。研究デザインや解析方法の厳格さを評価することで、結果をうのみにせず、妥当性や一般化可能性を評価したうえで、まとめており、シニアスタッフ達の適切な指導の影響が感じられました。このようにキャリア早期に実際の臨床研究に関わりつつ、科学的な姿勢を身に着ける機

会が持てる教育システムは、若い医師の個人レベルのみならず医療全体に利益があると感じました。

私自身は、自分の関わっているランダム化比較試験の中間解析にアダプティブデザインを用いることに取り組みました。臨床研究が盛んな医局の中でも、アダプティブデザインについて詳しいのはLewis先生だけでしたので、先生から頂いた論文を読み、週に1回教えを請いながら学んでいきました。ベイズの事後確率分布を用いて、さまざまな条件下でのシミュレーションを行いながら試験の続行/中止の判断条件を記載していくのは大変勉強になりましたし、Lewis先生も熱心に教えてくださいました。なんとか中間解析計画書をまとめることはできたものの、確率理論や統計学について、自分が事前に思っていた以上に基本ができていないことも痛感しました。Lewis先生に相談したところ、先生から勧められたのは公衆衛生修士課程(Master of Public Health: MPH)でした。MPHは、臨床研究者になるための教育プログラムとしてアメリカ人医師に認識されています。救急部医局でもスタッフの半数はMPHやそれに類似の臨床研究関連の修士を持っていましたので、彼らにもいろいろと話を聞いた結果、2017年7月にハーバード公衆衛生大学院の修士課程に参加するためにボストンに移りました。

3. ハーバード公衆衛生大学院修士課程

公衆衛生は集団の健康に関わることを広く対象とする、とても間口の広い分野です。日本でも公衆衛生大学院は増えつつありますが、ハーバード大学だけでも毎年500~600人程度の入学があり、これが全国に60プログラムもあるそうです。このように、しっかりとトレーニングを受けた臨床研究者が豊富にいることも、こちらの臨床研究活動が活発である一因だと思います。研究テーマは多岐にわたり、ハーバードでは臨床研究・疫学研究以外にも、統計学的手法や因果推論の方法論の研究、社会学・行動学的な観点からの健康に関わる研究、環境や職業の健康への影響の研究、医療政策や国際保健政策の研究、病院やヘルスケアに関わる営利/非営利組織の運営方法の研究などが行われています。各人興味がある分野は多様ですが、「人々が健康に過ごすこと」という目標は皆共有しており、その中でいろいろな考え方に触れることで私も視野が広がりました。例えば私が滞在中に、大学院内のカフェテリアの従業員の福利厚生(特に健康保険)を運営会社が削ろうとしたことがありました。ストライキで食堂が数週間にわたって使えなくなりましたが、学生たちの中で、これに不満を言う人はほとんどおらず、むしろストライキを積極的に支持し、従業員のために募金を集め、一緒にデモに参加をしていました。格差が健康に結びついており、社会保障はその格差を是正する方法であるので守らなければならないというわけです。

それまで健康や医療を考える際には医師-患者関係のフレームワークぐらいしか持っていなかった私にとって、彼らと一緒に過ごす中で触れた視点の高い考え方は勉強になりました。また、データや研究結果の解釈にとどまらず、コミュニケーション・行動によって自ら外に働きかけていく姿勢にも感銘を受けました。このようなソフト面での学びは行く前には想像していなかったのですが、次に述べるハード面での学びと同様に、大切な経験となりました。

公衆衛生大学院の授業は、フルタイムの学生は9月から翌年5月までの9カ月間です。他にも、パートタイムといって数年かけて卒業するコース、夏季集中講座のみを数年受けて卒業するサマーコース、さらにオンラインで完結するコースなどがあり、医師や看護師など、仕事をしている人でも仕事に必要な技能が柔軟に学んでいけるようなコースもあります。私はフルタイムで、主に取っていたのはデータ解析や研究デザインに関する授業でした。期間が短い分詰め込まれたカリキュラムとなっており、毎週末課題をこなすのに私は10時間以上かかってしまい大変でした。しかし、負荷をかけられるほど、それを一緒に乗り越えるクラスメートとのきずなが強まるという側面もあり、毎週日曜の夜に仲間と図書館にこもったのは楽しい思い出です。2017年5月に皆で無事卒業することができましたが、この過程を経て、一般的な統計解析についてはこれまでより深いレベルで理解し、適切に使えるようになったと思います。また、データ解析理論や手法を学ぶ生物統計と似ているようで違う、疫学研究方法論、特に因果推論についてしっかり学べたことも、臨床研究デザインや、解析計画立案のために有用でした。

4. ハーバード公衆衛生大学院栄養疫学研究室

修士課程に在籍中、そして卒業後も2017年12月まで、同大学院栄養疫学部門のAlberto Ascherio先生の研究室に客員研究員として受け入れてもらい、学んだ理論の実践に努めました。Ascherio先生は多発性硬化症とビタミンDやEBVの関係、パーキンソン病とカフェイン、NSAIDs、尿酸との関係などを報告してこられた方で、渡米前に先生の論文は多数読んでおり、尿酸とパーキンソン病の研究もしておりましたので、実際に一緒に働けることになったのは幸運でした。

栄養疫学部門で主に研究に用いていたコホートについて少し説明します。Nurse's Health Study (NHS)は女性看護師が主に参加し、当初は避妊方法の長期的影響を調べるために開始されたコホートです。2年ごとに食生活や既往歴、服薬歴などの情報を質問票で集め、参加者が対象疾患を発症した際にはカルテを取り寄せ、専門家が症例を検討して診断を確定しています。1976年に始まったNHS1(121,700人)、より若年層を対象として1989年に始まったNHS2(116,430人)、そしてマイノリティーグループを増やすこ

とを目的として現在リクルート中の NHS3 (10万人) の3つで構成されています。Health Professional Follow-up Studyは、NHSの男性版で1986年に歯科医師を中心として51,529人が登録し、NHSと同様2年ごとに追跡されています。どちらのコホートも参加者の血液、唾液、足の爪、尿、遺伝子、切除されたがん組織などの生体試料も適宜蓄積されています。

コホートが始まって40年以上の歴史があるため、登録当初は健康だった人々が、すでにさまざまな疾患にかかり、亡くなっています。これらのイベントに対して、解析に耐えるだけのデータを組織的に残しているこのプロスペクティブコホートはまさに宝であり、参加者たちの貢献がこれまで多くの科学的エビデンスを生み出してきました³⁾。組織も充実していて、質問票の準備、発送、打ち込み、データクリーニング、データサーバーの保守管理を行う部署、生体組織の保管、分析と、さまざまな部署が運営に関わっています。また、科学的品質担保も仕組みとして組み込まれており、このコホートデータを使った研究やグラント申請には隔週で行われる研究会での審査が必要です。論文投稿前にも、研究会での発表、統計家による解析プログラムチェック、内部査読プロセスがあります。さらに、これらの研究計画書や投稿論文、解析プログラムはすべてサーバーに残っており、簡単に検索できるようになっています。全世界から疫学研究者が留学に来ており、必ずしも皆が当初から複雑な解析手法に明るいわけではないですが、いわゆるトップジャーナルに載るような研究の解析計画を見て、解析プログラムそのものから結果を再現することができるのは、とても実践的な学びの機会です。また、自分が解析する際には、先行研究で似たような研究を検索し、そのプログラムを変更して使うことができるので効率的でもありました。

私自身はオーソドックスな疾患リスク因子の研究が一つ、滞在中に内部査読プロセスまでは終わりましたので、今後論文にする予定です。また、他には、ある疾患の発症前のケースコントロールデータを使ったメタボローム解析やSNP解析にも関わりました。機械学習を利用したシグナル検出、クラスタリング、分類木を使用した予測モデルの作成、ネットワーク解析など比較的新しい手法を積極的に使ってデータマイニングをする中で、古典的な解析では見えなかったようなデータの相関が見えたのは興味深かったです。一方で解析時に一番大切だったのは、使えるデータのうち発症2年前までのデータのみを解析対象とする、という臨床経験に基づく決定でした。データ分析の得意な疫学や生物統計のPh.Dに囲まれる中で、自分の臨床経験が役に立つ場面があったことはうれしかったです。データ探索と仮説検証という両側からのバランスのとれたアプローチが大切だと感じました。

5. 終わりに

留学後に、度重なる変更をお願いし、事務局の皆様には大変ご迷惑をおかけしました。柔軟に対応していただき本当に感謝しております。結果的には、米国の臨床研究のさまざまな側面を見ることのできる機会が得られました。救急部の現場で行われている臨床研究と若手教育、公衆衛生大学院での臨床研究者教育プログラム、大規模コホートを持つ疫学研究室の一員となった経験、これらを日本での経験と比較することで、今後日本の臨床研究がさらに活性化するためには、どのような仕組みや教育システムがあると良いかを考える機会になりました。

また、基本的な臨床研究方法論の習得という当初の目標についても、一定の成果を得たと思います。上記記載の研究とは別に、留学前にまとめるのに難渋していた研究がありましたが、臨床的意義の解釈ができるようになったことで、投稿までこぎつけ、うち1つは公刊されました⁴⁾。その他にも関わっていた研究のうち複数論文になり⁵⁻⁷⁾、学んだ知識は早速役に立っています。専門の統計家との共通言語を学ぶことができたので、独力では難しいような複雑な解析も、今後必要な場面で、適切に協働することを目指します。

一方、アダプティブデザインについてはまだ学習途上です。最後の半年は博士課程のベイジアンモデリングの授業を聴講させてもらいましたが、介入デザインのみならず、解析においてもベイズの解釈のしやすさと柔軟性はとても魅力的に感じました。ベイジアンモデリングは仮説から始めるアプローチの最たるものだと思っており、引き続き学んでいきたいです。

また、さまざまなレベルのデータから機械学習を使って有意なものを探したり、予測モデルを作ったりというタイプの研究がどんどん増えてきているのもボストンで目の当たりにしました。ハーバード大学やボストン大学、マサチューセッツ工科大学等のアカデミアと、周辺の病院が研究チームを作り、成功例がいくつも出ているようです。臨床家だけでなく、情報科学、統計学、数学、物理学などの研究者が入った混成チームは臨床研究にオープンイノベーションの文化を導入しており、例えば数万人分のICU患者の電子カルテやモニタリングデータ⁸⁾、数百人規模ですが、オミックスデータや画像データも含めて利用可能なパーキンソン病患者の臨床データ⁹⁾など、研究者なら登録のみでダウンロードできるデータソースがあり、世界中の研究者がアクセスして新たな知見を発表し、その解析コードを公開しています。スピード感に圧倒されますが、まだデータサイエンティストと臨床との間に距離がある部分も多いという印象もあります。自分の臨床経験のある分野によっては、このギャップを埋めることに貢献できるのではないかと考えており、これも次の目標の一つです。

1年8カ月はとても短く感じましたが、振り返ると留学

前には予想もしなかったほどの多くの学びがありました。臨床研究者としてはまだ歩み始めたばかりですが、今後少しでも貢献することができるように精進したいと思っています。これまで経験があまりなかった分野での新たな挑戦であったことに加え、日本と勝手が違って戸惑うことも多かった海外生活でしたが、日・米のメンターや友人、そして家族の支えがあって無事修了できました。本当に感謝しております。そして、このような機会を与えてくださった日本臨床薬理学会および日本製薬工業協会の皆様には心より御礼申し上げます。

文 献

- 1) Meurer WJ, Lewis RJ, Berry DA. Adaptive clinical trials: a partial remedy for the therapeutic misconception? *JAMA*. 2012; **307** (22): 2377-8. doi: 10.1001/jama.2012.4174.
- 2) Lewis RJ. An introduction to Bayesian adaptive design. 第12回瀬戸内国際臨床試験カンファレンス/第32回臨床薬理阿蘇九重カンファレンス. *臨床評価*. 2014; **42**(2): 215-29.
- 3) Morabia A. 120 000 nurses who shook public health. *Am J Public Health*. 2016; **106**(9): 1528-9. doi: 10.2105/AJPH.2016.303345.
- 4) Iwaki H, Ando R, Miyae N, Tada S, Tsujii T, Yabe H, et al. One year safety and efficacy of inosine to increase the serum urate level for patients with Parkinson's disease in Japan. *J Neurol Sci*. 2017; **383**: 75-8. doi: 10.1016/j.jns.2017.10.030.
- 5) Ando R, Iwaki H, Tsujii T, Nagai M, Nishikawa N, Yabe H, et al. The clinical findings useful for driving safely advice for Parkinson's disease patients. *Intern Med*. 2018 Feb 28. doi: 10.2169/internalmedicine.9653-17. (Epub ahead of print)
- 6) 安藤利奈, 山崎知恵子, 岩城寛尚, 辻井智明, 矢部勇人, 西川典子ほか. パーキンソン病患者の治療薬と自動車運転状況: 重大自動車事故と抗パーキンソン薬との関係について. *臨床薬理*. 2017; **48**(5): 167-71. doi: 10.3999/jsept.48.167.
- 7) Nomoto M, Iwaki H, Kondo H, Sakurai M. Efficacy and safety of rotigotine in elderly patients with Parkinson's disease in comparison with the non-elderly: a post hoc analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Neurol*. 2018; **265** (2): 253-65. doi: 10.1007/s00415-017-8671-0.
- 8) MIMIC. [<https://mimic.physionet.org/> (accessed 2018-02-13)]
- 9) Parkinson's Progression Markers Initiative. [<http://www.ppmi-info.org/?navid=ppmi-org> (accessed 2018-02-13)]