

2019年度日本臨床薬理学会海外研修員報告： 研修完了報告書

八木達也

研修先：Department of Medicine Solna, Centre for Pharmacoepidemiology, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital (Stockholm, Sweden)

指導者：Professor Helle Kieler

研修内容：Bleeding events among patients concomitantly treated with oral direct anticoagulants and macrolide or fluoroquinolone

研修期間：2019年9月～2020年7月

現所属：浜松医科大学医学部附属病院 薬剤部／
Department of Medicine Solna, Centre for Pharmacoepidemiology, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital (Affiliated researcher)

1. はじめに

この度、2020年7月に Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital・Centre for Pharmacoepidemiology (KI・CPE; スウェーデン・ストックホルム)での研修を完了し、帰国いたしました。COVID-19の影響により、10カ月間という予定していた研修期間より短い現地での研修期間でしたが、大変充実した研究生活を送ることができました。出国前、私は浜松医科大学医学部附属病院（静岡県浜松市）にて、臨床薬剤師として研究および臨床業務に従事しておりました。研究に関しては主に、抗菌薬・鎮痛薬・麻酔鎮静薬を中心に臨床薬理、薬物動態に関する研究を行っておりました。私の研究の主な興味 (interesting) は、Drug-drug interaction, Drug-diagnosis interaction であり、さまざまな研究に取り組む中で、「Patients や Exposure が稀な場合の Outcome 評価をどのように行い、どのように臨床 (患者) にフィードバックをすればよいのだろうか?」という疑問を持つようになりました。さまざまな研究の方法がある中で、私は「医療データベースを用いた臨床薬理研究」によりその疑問を解決できればと考えました。そこで、私は、北欧諸国で盛んに行われている、National Register System を用いた研究に着目し、スウェーデンでの研修を決断しました。本稿では、研修先の特徴、研修内容、スウェーデン・ストックホルムでの生活を中心に報告いたします。

2. スウェーデンの研究の Strong Point

スウェーデンの研究の Strong point は、やはり「National

Register System を用いた研究を実施できること」です。日本においても、レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB)、DPC データベースシステムや MID-NET などが存在しますが、データベース間でのリンクが困難であることや傷病名の正確性担保が不十分であること、さらには私自身の医療データベースを用いた研究の経験・実績が不十分であることなど、日本では、自身が企画した薬物間相互作用の研究を実施することは困難であると感じていました。そこで、私は北欧、特にスウェーデンで盛んに行われている National Register System を用いた研究に興味を持ちました。

スウェーデンでは、国民一人ひとりに個人を特定可能な番号 (ソーシャルセキュリティナンバー: PIN) が登録されており、登録台帳 (register) に基づく臨床研究にも利用可能なデータソースがあります。スウェーデンにおいてほとんどの register は、Statistics Sweden (SCB) および the National Board of Health and Welfare にて税収、教育、保健医療の各分野で管理されています。Register を用いる研究を行う際は、利用申請 (研究申請) を行うと、PIN を基に各 register を連結可能な ID が作成され、研究者には匿名化されたデータのみが提供されます。匿名化された ID にて複数の register の情報を連結させ解析等を行うこととなります。National Register System を用いた臨床研究の例として、妊娠中のセロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) の投与の胎児への安全性についてスウェーデン、デンマーク、フィンランド、アイスランドおよびノルウェーの Register System を用いて解析した研究を紹介します (Exposure: 妊娠中の

著者連絡先：八木達也 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部 〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

TEL・FAX: 053-435-2767 E-mail: yagi5922@hama-med.ac.jp

投稿受付 2021年3月2日, 第2稿受付 2021年3月29日, 掲載決定 2021年3月29日

ISSN 0388-1601 Copyright: ©2021 the Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics (JSCPT)



Photo. 1

SSRI 投与, Outcome: 死産, 新生児死亡)¹⁾。本研究では、各国の「Prescription Register (SSRI の処方に関する情報)」、 「Patient Register (妊娠および妊婦の情報)」「Medical Birth Register (死産に関する情報)」および「Death Register (新生児死亡に関する情報)」が使用されています。それぞれの register を、上記で説明した ID を用いることにより、母親と新生児の情報を含む情報が連結されます。解析の結果、妊娠中の SSRI の投与は、死産および新生児死亡には影響しないことが示され、その情報は臨床において重要な情報として活用されています。

このように、スウェーデンをはじめとする北欧諸国では、複数の Register System 間の連結が可能であることから多方面からの解析や交絡因子の調整などが可能となっています。また、臨床薬理や薬剤疫学研究の領域において、National Register System を用いた研究実績を多数有していることから、私自身の研究の実現およびこれからの本邦での医療データベースシステムを用いた臨床研究の更なる発展に貢献できると考えました。

3. カロリンスカ研究所について

カロリンスカ研究所は、ストックホルム北部のソルナに位置し、ストックホルムのメインステーションであるストックホルム中央駅より地下鉄および徒歩にて約 15~20 分の場所にあります。カロリンスカ研究所は 1810 年に設立され、医学系単科教育研究機関の中では、世界最大の規模を誇る研究所です (Photo. 1)。ノーベル生理学・医学賞の選考委員会が研究所内に設立されており、毎年 12 月のノーベル・ウィークには、ノーベル生理学・医学賞受賞者によるノーベル・レクチャーも研究所内の講堂にて実施されます (Photo. 2)。

私が研修した Department of Medicine Solna, CPE は、2005 年に設立された研究室であり、Professor Helle Kielerのもと、医師、薬剤師、統計家、リサーチナースおよび研究コーディネーターが所属しています。研究室内で行われている



Photo. 2

研究内容は、生殖器 (Reproductive)、免疫疾患および循環器疾患に関する薬剤疫学研究であり、Reproductive 領域では、多くのトップジャーナルにも採択実績を有しております。日本でも医療データベースを用いた研究の実施経験が少ない私にとって、KI の CPE で研修することは自身の研究の遂行および薬剤疫学研究を学ぶうえでこの上ない研修先であると考え、アプローチいたしました。

4. 研修内容, 研究の詳細, 研究の状況

スウェーデンにて、the Swedish National Register System を用いて、Direct oral anticoagulant (DOAC) とフルオロキノロン系またはマクロライド系抗菌薬の併用と出血との関係に関する薬物間相互作用の研究を計画・実施しました。DOAC は、ダビガトラン、アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバンの 4 種類が日本およびスウェーデンでは上市されており、「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制」や「深部静脈血栓や肺塞栓症の治療および再発防止」などに用いられる経口抗凝固薬です²⁾。DOAC またはその活性代謝物は P-glycoprotein (P-gp) の基質であり、CYP3A4 に代謝されます³⁾。そのため、The guidelines of the European Heart Rhythm Association においても P-gp や CYP3A4 を阻害する薬剤との併用により出血リスクが上昇することから注意喚起がされています⁴⁾。しかしながら、強力な CYP3A4 および P-gp 阻害作用を有するマクロライド系抗菌薬および軽度~中等度の CYP3A4 阻害作用を有するフルオロキノロン系抗菌薬併用時の DOAC の安全性に関して Outcome を出血とした研究の実施はほとんどされておりませんでした。また、フルオロキノロン系抗菌薬は腸内細菌叢の変化を介して CYP3A4 および P-gp の mRNA の発現量を減少されることがマウスを用いた基礎研究にて明らかにされています⁵⁾。したがって、これらの抗菌薬と DOAC 併用時の出血リスクを明らかにすることは臨床上有意義であると考えました。本研究では、「Prescription Register (処方情報)」、 「Patient Register (疾

患情報など)」および「Death Register」を用い、Exposure を DOAC とフルオロキノロンまたはマクロライド系抗菌薬の併用、Outcome を出血としてコホート研究を実施しました。その結果、DOAC と一部の疾患群における抗菌薬の併用は出血リスクを上昇させる傾向を見出すことができました。さらには、マクロライド系抗菌薬の併用は抗菌薬併用時のみ出血リスクを上昇させる一方で、フルオロキノロン系抗菌薬は抗菌薬併用終了後 120 日間の出血リスクを上昇させる傾向が示されました。これは、抗菌薬併用後に変化した腸内細菌叢が正常化する期間と一致することからフルオロキノロン系抗菌薬およびマクロライド系抗菌薬の併用による出血リスクの機序は異なることも示唆されました。結果は 2020 年 8 月に開催された International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management で本研究内容を発表いたしました。また、現在論文を執筆しており、学術雑誌への掲載を通して医療現場に情報提供を行う予定です。さらには、本研究の結果の詳細を明らかにすべく、さらなる臨床研究を検討しています。本研究を実施するにあたり、出国の 1 年以上前から所属する CPE とは、メールやテレビ電話を利用して研究計画書を作成していました。Register System のみでなく、日本でも薬剤疫学に関する研究経験もなかったため、多くの CPE のスタッフの協力をいただきました。共同研究者として、CPE の所属する医師、統計家、他の病院に所属する感染症専門医、内分泌専門医とも連携しています。共同研究者とのミーティングに関しては、直接ミーティングルームにて行うこともありますが、新型コロナウイルス (COVID-19) の流行が確認されてからは、Web 上でのミーティングも行える体制をとっており、現在も継続して 1 カ月に数回 Web 会議・ミーティングを実施しています。

5. スウェーデン・ストックホルムでの生活

私は、ストックホルムの隣、Lidingö という自然豊かな街に住んでいました。研究所までは 40~50 分程かかりますが、街中や多くの観光名所には 20 分ほどで行くことができました。スウェーデンの公用語はスウェーデン語となりますが、ほとんどの人が英語を話すことができ、スウェーデン語が話すことができなくても、生活に支障はありませんでした。また、スウェーデン人は親切で、明るく、困っていると助けてくれる人が多いので多くの場面で現地の方々助けられていました。

スウェーデンの冬といったらどのような印象をお持ちでしょうか。出国前の私の中では、「寒い (極寒)」「雪」「暗い」のイメージがありました。しかし、2019-2020 年は非常に温暖で積雪も 3 回程でした。気温に関しても北海道から来ている研究者の方は「北海道の方が比べものにならないほど寒い」というほど 2019-2020 年は暖冬でした。しかし、11 月から 12 月にかけては日に日に日照時間が短くなっていき、天気も 95% の日は雨ということもあり、気持

ちも沈むことが多かったです。12 月からは街中もノーベル・ウィーク、クリスマスに向けて華やかになってきて、だんだんと気持ちも上向きになってまいりました。2 月以降は、日照時間も長くなり、毎日楽しい生活を送っておりました。ところが、3 月に入り COVID-19 の影響もあり、一時研究室が閉鎖となってしまう、ほとんどの研究をリモートワークにて行っていました。ただ、リモートワークへの取り組みに関しては驚くほど柔軟な対応ができており、今後日本でもいろいろと取り入れていく必要があると感じました。

6. おわりに

COVID-19 の影響により、10 カ月間という予定していた研修期間より短い期間でしたが、多くのことを経験し、知識として得ることができました。現地での研修完了後も、KI・CPE の Affiliated researcher として契約は継続し、別の Drug-drug interaction に関する研究および COVID-19 の重症化と自己免疫疾患患者 (免疫抑制薬・抗体製剤使用患者) の関連に関する研究を開始いたしました。その詳細についても、学術雑誌や臨床薬理学会学術総会などを通して皆様と共有できればと考えています。そして、何よりも、今回の研修により多くの研究者、臨床家、友人とも出会うことができました。すべての出会い、経験が貴重であり、多くのことを学ぶことができました。この貴重な経験、出会いをこれからの私の人生の力にできればと思います。そして、更なる日本の臨床薬理分野の研究の発展に貢献できればと考えております。

最後となりましたが、このような貴重な機会を与えていただきました日本臨床薬理学会海外研修員制度委員会の先方に改めまして感謝申し上げます。

文 献

- Stephansson O, Kieler H, Haglund B, Artama M, Engeland A, Furu K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. *JAMA*. 2013; **309**(1): 48-54. doi: 10.1001/jama.2012.153812.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016; **50**(5): e1-e88. doi: 10.1093/ejcts/ezw313.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015; **17**(10): 1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018; **39**(16): 1330-93. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
- Toda T, Ohi K, Kudo T, Yoshida T, Ikarashi N, Ito K, et al. Ciprofloxacin suppresses Cyp3a in mouse liver by reducing lithocholic acid-producing intestinal flora. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2009; **24**(3): 201-8. doi: 10.2133/dmpk.24.201.