

2013 年度日本臨床薬理学会海外研修員：研修終了報告書

Final report of trainee of the foreign clinical pharmacology training program

小林 徹

現所属：独立研究開発法人国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター 開発企画部 臨床研究企画室 室長

研修当時所属：The Hospital for Sick Children, The Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada

【抄録】

日本臨床薬理学会研修員として 2013 年 9 月から 2015 年 3 月の約 1 年半にわたり、トロント（カナダ）にありますトロント小児病院（The Hospital for Sick Children）の臨床薬理学部門（Division of Clinical Pharmacology and Toxicology）にて研修をおこなう機会をいただきました。私はトロントに渡航後、本研修に参加させていただきましたのでトロントでの生活は 2 年半ございました。海外での研究や生活を振り返り、その経験と成果について報告させていただきます。

【はじめに】

トロント小児病院における約 1 年半の海外研修期間を終え、2015 年 3 月末日に無事日本へ帰国いたしました。縁あって元所属の群馬大学ではなく、国立成育医療研究センターにて、しかも専門である小児循環器ではなく研究支援チームの一員として再スタートすることとなりました。主戦場を臨床現場においていた群馬時代から研究どっぷりトロントでの研修生活、そして他の研究者への支援が主務となった成育医療研究センターでの新たな生活、めまぐるしく変わる環境の中で惑い続ける **Physician Scientist** 人生ですが、カナダで過ごした 2 年半はカナダと日本の仕事を両立することを目指して研修をいたしました。本稿では研究に没頭でき、間違いなく人生最良の時であるトロント時代を懐かしさ感じつつ振り返り、これから臨床研究や海外への挑戦を目指す後進の方々に何らかのメッセージを残すことができればと思っております。

【トロントと Division の紹介】

トロントはオンタリオ湖のほとりに広がり、アメリカとの国境近くにあるカナダ最大の都市です。トロント市の人口は約 250 万人、GTA と呼ばれる周辺地域も含めると約 500 万人が生活しています。トロントの象徴はかつて世界一の高さを誇っていた **CN Tower**、今でもランドマークとして君臨しております。**CN Tower** のとなりにはカナダ唯一の大リーグチームである **Toronto Blue Jays** の本拠地、**Rogers Centre** があります。トロント滞在中 30 回以上観戦し、川崎宗則に声援を送ってダルビッシュやイチローにブーイングをした思い出の地です。車で 1 時間半ほど離れたところに世界遺産でもあるナイアガラの滝 (**The Falls**) にはトロントへ遊びに来た家族や友人を連れて 10 回近く訪れました。いつ見てもその迫力

には感動させられます。移民を積極的に受け入れているカナダ、トロントはまさに人種のるつぼです。市街地も地域色にあふれており China Town, Iranian town, Little Italy, Greek town, Korean Town, Indian town, Russian town、まさにモザイクです。トロント在住日本人は西海岸ほどは多くありませんが、Korean supermarket で日本の食材はほとんど入手できます。ほぼ日本と同じ食生活が可能ですが、おいしい日本食を食べようとすると自分で頑張らなければなりません。こちらに来てから始めたうどん打ちは、Canadian に出店をすすめられるまで上達しました。

私が勤務していた The Hospital for Sick Children (愛称 SickKids) は日本ではトロント小児病院と呼ばれております。入職時のオリエンテーションでは世界最高の病院へようこそと自信たっぷりに自らの施設を紹介したことが印象的でした。私が勤務していた薬理学部門 (Division of Clinical Pharmacology and Toxicology) は世界最大の小児臨床薬理学教室で、Supervisor は Division Head で University of Toronto の Professor でもある伊藤真也先生です。Motherisk Program という妊婦、胎児、授乳児への薬物や化学物質への暴露に対する影響を調べる Project、CPNDS という薬物有害事象と SNPs との関連を検証する project など大規模な研究が複数同時並行で実施されています。Division のメンバーもトロントの人口モザイクぶりを遺憾なく発揮しており、イスラエル、タイ、インド、パキスタン、イラン、ロシア、ウクライナ、イタリア、フィリピン、フランス、ベネズエラ、中国、香港、日本・・・とまさに多国籍軍です。不法入国同然で祖国を飛び出し難民キャンプで数年を過ごしたとか、小さいときの記憶は砲弾の音しかないとか話すフェローもおりました。日本やカナダがどんなに平和で過ごしやすい環境であるか、そして「研究」という単に生きていく上ではおまけにしか過ぎないことに没頭できる幸せを強く感じました。

【なぜトロント小児病院へ？】

もともと小児循環器科を専門とした臨床家であった私が研究へと舵をきっかけは、医局がおこなっていた川崎病のランダム化比較試験¹でした。このプロジェクトに出会ったのは医者となって3年目(今のシステムでは後期研修医1年目)です。小児科医、小児循環器科医、臨床研究者、いずれをとっても駆け出しで未熟だった私でしたが、地方医局のなせる技なのか、ランダム化比較試験ど真ん中で On the job training をおこなう事となりました。6年ほどかけて Project は終了し、複数の成果²⁻⁴を上げつつ次のステージに進みました。厚生労働科学研究を基盤とした第Ⅲ相の大規模介入型試験 (RAISE Study : Randomized controlled trial to Assess Immunoglobulin plus Steroid Efficacy for Kawasaki disease) です。Principle 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担当することになります。RAISE Study の実施体制整備のため、日本全国行脚をする中で出会ったのがトロント小児病院に留学経験のある田中敏博先生でした。田中先生のご縁で、留学先上司であった伊藤真也教授が日本で主催した学会によんでいただき、plenary lecture をつとめさせていただきました。初対面の伊藤先生からいずれ留学する希望があれば紹介状を書きます、と暖かい言葉をかけていただきます。

そして数年間全身全霊をかけて実施した RAISE Study は無事に終了し、私はまったく新しい事にチャレンジしたいと決心しました。その際に伊藤教授からかけていただいた言葉を思い出し、許可を得てトロント小児病院に留学することが決まります。しかし問題は日本に存在する複数の進行中プロジェクトです。当時の私は複数の多施設共同研究の事務局を担当し、ガイドライン作成など学会関係の業務も抱えておりました。自分の都合で投げ出すわけにはいかない、しかし小児科は基本的に人手不足のため過大な業務を全て丸投げすることはできない。そんなジレンマの中選んだのが日本とカナダの仕事を両立する道でした。

【トロント小児病院での新しいプロジェクト】

Research fellow として海外に留学する多くの方は基礎実験に従事しますが、私ははじめから臨床研究一本で勝負する心つもりでした。実は複数のプロジェクトをおこなってきた研究歴の中で、既存のエビデンスをまとめる系統的レビューとメタ解析は実施する機会がなく、是非その方法論を学んで実践したいと考えていました。我が Division は母胎と胎児に対する薬物(毒物)の有効性と安全性を検証することを目的とした Motherisk (<http://www.motherisk.org/women/index.jsp>) が大きな柱となっており、系統的レビューを多数出版してきました。私が伊藤教授から与えられたテーマはバルプロ酸の催奇形性についてでした。

バルプロ酸は抗けいれん作用と気分安定作用があり、主にてんかん、双極性障害、偏頭痛の治療薬として幅広く使用されています。一方、妊娠中のバルプロ酸内服と児の二分脊椎発症との関連は複数の研究によって明確に示されており、妊婦への投与は極力避けるよう各国の添付文書に明示されています。しかし、2012年時点でのFDAのBox warningには先天奇形(特に二分脊椎)のリスクが高まることは記されているものの、他の先天奇形(心疾患、泌尿生殖器奇形、口唇口蓋裂など)についてはわからないと記されておりました。一方過去に報告された論文を一つ一つ読むと、統計学的有意差を示している研究は少ないもののバルプロ酸は他の抗てんかん薬に比べて心疾患や尿道下裂の発生リスクが多くの論文で上昇しているように読み取れます。この box warning は間違いで、本当は二分脊椎以外の奇形リスクを増加させるのではないか、もし有意なリスク上昇があるとしたら、いつからそのシグナルが既存データの中に隠れていたのだろうか、というのが我々の clinical question でした。これらの疑問を解決するために累積メタアナリシスという方法を用いて解析をおこないました。

対象患者は妊娠中に単剤の抗てんかん薬を服用した妊婦で、バルプロ酸単剤で治療された患者とバルプロ酸以外の抗てんかん薬(単剤)で治療された群の奇形発生頻度を比較しました。SickKids Librarian サポートのもと Systematic search を行い、1300本を超える論文をスクリーニング、最終的に約60編のコホート研究が eligible paper として抽出されました。論文から様々なデータをお作法に則って抽出して評価し、統合した結果は驚くべきものでした。調査した5種類全てでバルプロ酸の奇形リスクが統計学有意差を持って上昇しており(統合リスク比2~7)、しかも2000年代前半には既にそのリスク上昇は統計学的な有意差が存在したのです。2010年前後に数千例規模の registry 研究が複数公表されますが、実は registry 研究が公表される前にエビデンスは確立されて

いたのです。本研究はアメリカ臨床薬理学会の official journal である Clinical Pharmacology and Toxicology にアクセプトされ⁶、近日中に公表される予定です。

そのほかにもとある薬剤の胎内暴露が出生後の精神発達に与える影響を評価する系統的レビュー・メタ解析、とある薬剤の投与量を遺伝薬理的に判定することが有用か否かを評価する系統的レビュー・メタ解析を実施しました。後者はその解析結果をうけて、現在日本での前方視的多施設共同観察型研究の開始準備中です。トロントでおこなった仕事が日本に戻って別の形で継続できることに喜びを感じております。

【日本から持ち越した既存のプロジェクト】

私に関わっていた日本のプロジェクトは主に 2 種類あります。社会的な分野と学問的な分野です。社会的な分野におけるプロジェクトの一つが公知申請によるプレドニゾロンの保険適用取得でした。重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・プレドニゾロン療法の有用性を検証した RAISE Study は厚生労働科学研究費をいただき、私が研究事務局代表として実施した臨床研究でした。いわゆる一流紙 (The Lancet) に結果が公表されております。日本のガイドラインでは高いエビデンスレベルとして取り上げられました。そのため公知申請の framework を利用して保険適用を取得することが可能した。プレドニゾロンは非常に安い薬です。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が、RAISE Study 主任研究者の佐地教授の尽力もあり塩野義製薬が公知申請に名乗りを上げました。トロントで生活をしていた私は医学的見地から助言をおこなう事が精一杯でしたが、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。利益がまったく出ない案件にご協力いただきました塩野義製薬には紙面をお借りして心より御礼申し上げます。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だろう緊張しております。また、川崎病既往患者の詳細臨床情報と DNA 検体を同時に収集することによって川崎病の病因・病態・新規治療法を見いだすことを目的とした川崎病遺伝コンソーシアム (<http://raise.umin.jp/jkdgc/>) の運営にも群馬大学小児科スタッフと共にとりくみました。1000 例を超える検体を収集しましたので、今後学問的な output も出せるのではないかと期待しています。

学問的な分野では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/>) といった大規模多施設共同研究の運営と解析に関与しました。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⁷⁻¹⁰。また前任地から継続していた論文作成もトロントでの生活の中で論文化できました¹¹。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^{12,13}、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は単純に楽しく、この経験が現在所属する研究支援部門に移動するきっかけになったように感じております。

【トロントでの生活を振り返り】

先にもふれたとおりトロントでの 2 年半は人生最良の時間でした。事前のイメージ通り研究に専念でき、家族との時間もある程度もつことができ、数多くの日本では得がたい経験をしました。一方で全ての研究者が同じかといえば、答えは No です。つらい環境の中で克服する努力をした研究者の中で、幸運に出会った方のみが結果を得ることができるのだと思います。尊敬できる supervisor に出会い、本学会の海外研修員として研修する機会を得た私は幸運でした。関係各位に心より御礼を申し上げる次第です。一人でも多くの研究者が海を渡り、研鑽を積み、日本の医学界のさらなる向上に寄与できるよう祈念して筆を置きます。

参考文献

1. Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Kobayashi T, Tomomasa T, Takeuchi K, Morikawa A; Gunma Kawasaki Disease Study Group. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: Clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr*. 2006; 149:336-341.e1.
2. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, Kobayashi T, Morikawa A. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2006; 113:2606-2612.
3. Kobayashi T, Kimura H, Okada Y, Inoue Y, Kobayashi T, Shinohara M, Morikawa A. Increased CD11b expression on polymorphonuclear leucocytes and cytokine profiles in patients with Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. 2007; 148:112-118.
4. Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, Morikawa A, Kobayashi T, Takeuchi K, Saji T, Sonobe T, Ogawa S, Miura M, Arakawa H. Risk stratification in the decision to include prednisolone with intravenous immunoglobulin in primary therapy for Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:498-502.
5. Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, Kato T, Hara T, Hamaoka K, Ogawa S, Miura M, Nomura Y, Fuse S, Ichida F, Seki M, Fukazawa R, Ogawa C, Furuno K, Tokunaga H, Takatsuki S, Hara S, Morikawa A, RAISE Study Group Investigators. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease: a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. *LANCET*, 2012;379:1613-1620.
6. Tanoshima M, Kobayashi T, Tanoshima R, Beyene J, Koren G, Ito S. Risks of congenital

malformations in offspring exposed to valproic acid in utero: a systematic review and cumulative meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2015 in press.

7. Shiba N, Ichikawa H, Taki T, Park MJ, Jo A, Mitani S, Kobayashi T, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. NUP98-NSD1 gene fusion and its related gene expression signature are strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer.* 2013;52:683-93.
8. Ogata S, Tremoulet AH, Sato Y, Ueda K, Shimizu C, Sun X, Jain S, Silverstein L, Baker AL, Tanaka N, Ogihara Y, Ikehara S, Takatsuki S, Sakamoto N, Kobayashi T, Fuse S, Matsubara T, Ishii M, Saji T, Newburger JW, Burns JC. Coronary artery outcomes among children with Kawasaki disease in the United States and Japan. *Int J Cardiol.* 2013;168:3825-8.
9. Hagiwara S, Mochizuki H, Muramatsu R, Koyama H, Yagi H, Nishida Y, Kobayashi T, Sakamoto N, Takizawa T, Arakawa H. Reference values for Japanese children's respiratory resistance using the LMS method. *Allergol Int.* 2014;63:113-9.
10. Hirai K, Tabata H, Hirayama M, Kobayashi T, Oh Y, Mochizuki H. A new method for objectively evaluating childhood nocturnal cough. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50:460-8.
11. Kobayashi T, Kobayashi T, Morikawa A, Ikeda K, Seki M, Shimoyama S, Ishii Y, Suzuki T, Nakajima K, Sakamoto N, Arakawa H. Efficacy of intravenous immunoglobulin combined with prednisolone for resistance to initial intravenous immunoglobulin treatment of acute Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2013;163:521-6.
12. Okumura K, Slorach C, Mroczek D, Dragulescu A, Mertens L, Redington AN, Friedberg MK. Right ventricular diastolic performance in children with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: correlation of echocardiographic parameters with invasive reference standards by high-fidelity micromanometer catheter. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7:491-501.
13. Okumura K, Humpl T, Dragulescu A, Mertens L, Friedberg MK. Longitudinal assessment of right ventricular myocardial strain in relation to transplant-free survival in children with idiopathic pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:1344-51