

臨床薬理学海外研修を終えて

日本臨床薬理学会海外研修員として、2007年8月より2009年2月まで米国シンシナティ子供病院医療センター (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Pediatric Pharmacology Research Unit & Division of Clinical Pharmacology) にて臨床薬理学研究に従事しました。研修先の紹介および研修中に行った研究の内容、学会参加体験、アメリカ生活体験について報告します。本研修期間の後、同施設および大学の教職員の一人となり、現在も同所属にて研究に従事しています。

福田 剛史 (シンシナティ子供病院医療センター臨床薬理学/シンシナティ大学医学部)

読

オハイオ州シンシナティ (Cincinnati)

者にはあまり馴染みがないと思われるのでここで少し紹介します。シンシナティはアメリカ合衆国オハイオ州の南西部に位置し、コロンバス市、クリーブランド市に次ぐ同州で3番目に大きな都市です。ダウンタウンはオハイオ川に面しており、橋を渡るとケンタッキー州です。近接するインディアナ州の一部も含め、200万人が住む大都市圏 (グレートシンシナティ) を形成しています。デルタ航空のハブ空港の一つであるシンシナティ・ノーザンケンタッキー国際空港はケンタッキー州に位置しています。オハイオ州側にはP&Gの本社が、ケンタッキー州側にはトヨタの北米拠点があり、その他日系企業の支社も両州に存在します。数軒ある日本食料店や日本語補習校(土曜日のみ)、都市銀行の日本語サポートなどはこれらの会社の恩恵かもしれません。大リーグのレッズおよびアメリカンフットボールのベンガルズもあり、観光地というわけではありませんが、家族で生活するには住みやすい都市であると言えるでしょう。

シンシナティ子供病院医療センター (Cincinnati Children's Hospital Medical Center)

シ

シンシナティ子供病院は、資料によると1883



図1 シンシナティ子供病院医療センターとシンシナティ大学医学部

年に創立された子供病院で、“Full-service, non-for-profit pediatric academic medical center with 475 licensed beds” とのことで、この地域の小児医療の中核を担っています (図1)。この6年で倍になったという従業員は2006年で約9000人、2007年11月には新研究棟も完成し、現在は1万人を越えました。病院・従業員の規模およびNIH研究予算獲得額でも全米で屈指の小児医療・研究機関です。全従業員のうち500人以上は、隣接する教育機関であるシンシナティ大学医学部から教官職の称号を得ています。日本人の研究者は、Pulmonary, Cardiology, Immunology, Developmental Biology, Reproductive Sciencesなどの部門を中心に



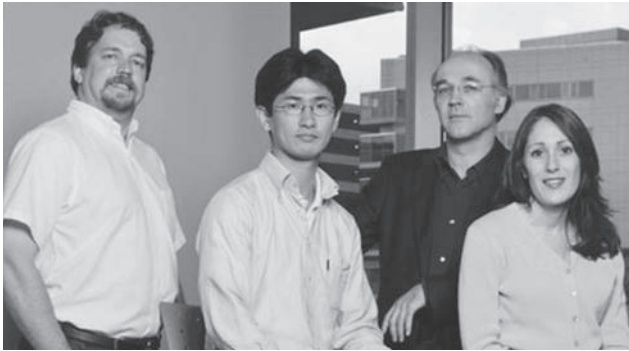


図2 研修先の臨床薬理部門 (Division of Clinical Pharmacology)

左からDr. Michael Spingaralli, Medical Director Clinical Trial Office、著者、Dr. Alexandar Vinks, Division Director、Dr. Shandon Saldana, Clinical Pharmacist その他5人が在籍 (2010年6月)

十数名が常時在籍しています。

私が所属している臨床薬理部門 (Division of Clinical Pharmacology) は比較的小さい部門で、主に各科診療部門との共同で種々の自主臨床研究を行っています (図2)。一方、協力関係にあるClinical Trial Office は Cincinnati Center for Clinical Researchの名の下、独自の外来ユニットとベットを有し、研究者主導のみならず、製薬会社からの依頼の臨床研究も多く取り扱っています。

私

研究の概要

私は、Dr. Alexander A. Vinksの指導の下、主に免疫抑制剤ミコフェノール酸モフェチル (MMF) の薬物動態学 (PK) - 薬力学 (PD) のモデリング・シミュレーション (M&S) および薬理遺伝学 (PG) のプロジェクトに従事しました (図3)。このMMFは移植後の免疫管理に非常に重要な薬剤として位置付けられており、特に小児患者では、その約8割にミコフェノール酸製剤が処方されていると報告されています。しかしながら、投与量と薬物体内動態が必ずしも相関せず、薬物血中濃度モニタリング (TDM) を含めた薬物治療の最適化が求められています。薬物曝露量の適切な管理が移植患者の移植後のイベント発生率を低下させると報告されています。

小児腎臓移植患者を対象とした臨床研究は、腎臓内科 (Division of Nephrology) の先生方 (Dr. Jens Goebelら) との共同で実施されました。腎移植後の3時期 (1-4日後、退院前、6ヶ月後) について、MMF服用後9時間にわたり、活性本体であるミコフェノール酸 (MPA) の血中濃度 (PK) およびその標的分子であるInosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) の活性 (PD) の変動を検討しま

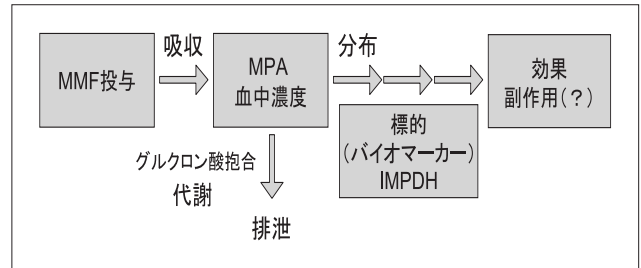


図3 ミコフェノール酸モフェチル (MMF) における薬物動態学と薬力学

した。最終的に、28名の参加で2008年12月に臨床試験は終了しました。MMF投与前のIMPDH活性が個人により異なること、その活性が小児では大人よりやや小さいこと、またIMPDHの活性がMPAの血中濃度に応じて変動することなどが示唆されました。本試験の成績は、米国臨床薬理学会 (2008年4月) で、中間報告をすると共に、2010年 “Journal of Clinical Pharmacology” に掲載されました。

また、これらの試験成績を用いて、PKおよびPDの関連性を数学的なモデルで記述し、PKおよびPDの変動要因の抽出を試みました。ここでは年齢や体重などに加え、遺伝的な要因、併用薬や種々の検査値などを考慮しています。その一部の成果として、移植後の時間経過に伴い同一投与量にも関わらず血中濃度下面積が上昇すること、また、その現象を考慮した母集団薬物動態解析の結果を世界臨床薬理学会 (2008年7月) で報告しました。

一方で、MMFの副作用と各患者の遺伝的な背景との関連性を検討するため、レトロスペクティブな調査研究も行いました。これは薬剤師レジデント (Susan Prausa, Pharm.D.) 主導の一年間のプロジェクトとして行われました。MPAの主たる代謝酵素UGT1A9とUGT2B7の遺伝子多型が副作用 (白血球減少症と下痢) に関連する可能性が示唆されました。この成果は2009年3月の米国臨床薬理学会で発表すると共に、“Clinical Pharmacology and Therapeutics” の2009年5月号に掲載されました。現在、他の要因を含めこの現象をさらに詳細に検討するため、腎臓内科のクリニカルフェロー (David Hooper, MD) が中心となり、アメリカ中西部の小児関連施設にも協力を要請し、大規模な調査が進められています。

腎移植患者以外に全身性エリテマトーデスに対するMMF療法でも、同様の基礎的検討、すなわちIMPDHの活性、薬物動態およびそれに関わる薬理遺伝学的検討を行いました。本試験はリウマチ部門 (Division of Rheumatology) の先生方 (Dr.

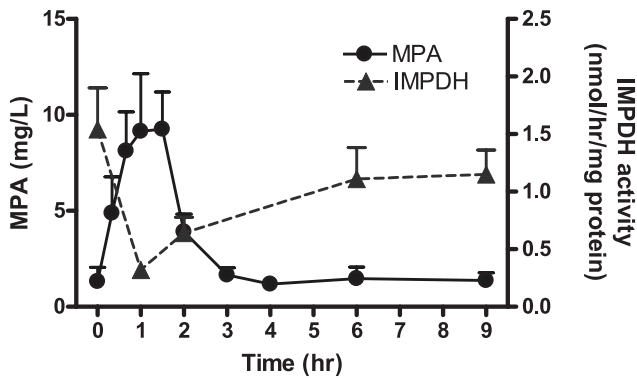


図4 ミコフェノール酸 (MPA) の血中濃度とIMPDH活性の推移

Hermine Brunnerら) との共同で行われ、私はそのデータマネジメントと遺伝子解析とデータ解析全般を担いました。この成果の一部は2010年 “Seminars in Arthritis and Rheumatism” に掲載されました。本論文では、MPA血中動態とIMPDHの活性の推移が (逆) 相関することに加え、MMF療法で治療効果を得るための推奨薬物曝露量についても報告しました (図4-5)。

米国臨床薬理学会に参加して

本臨床薬理学会には1995年から継続的に参加し、2002年には主催者側も経験したことから、アメリカの同分野の学会として、学術発表はもちろんのこと、学会の構成にも、非常に興味がある中、2008年4月に初めて米国臨床薬理学会への参加の機会を得ました。新規入会者の歓迎会、Mock-interview (面接や履歴書の書き方の個別指導を提供)、Trainee Luncheon (教授層の先生方と昼食を取りながら質疑応答) などの若手研究者の参加型教育プログラムも面白い企画だと感じました。学会終了後に学会の内容や発表演題についての評価を求めてきたり、口頭発表に対する成績表 (表1) が学会事務局を通じて演者に届けられたりと、一般参加者の意見を取り入れようとする機会が多く設けられているように感じました。また、本学会には研究分野によって12の分科会 (Scientific Section) が設けられており、実はこの各分科会が中心となり学会が運営されている形態も見えてきました。学会の会期中に誰もが参加できる一時間程度の分科会の会議が開かれ、昨年度の活動報告、今年度の活動予定、関連学術集会の告知、次期年会における分科会から提案するシンポジウム、次期年会における関連分野演題の査読者担当候補者の募集、共同でグラントを獲

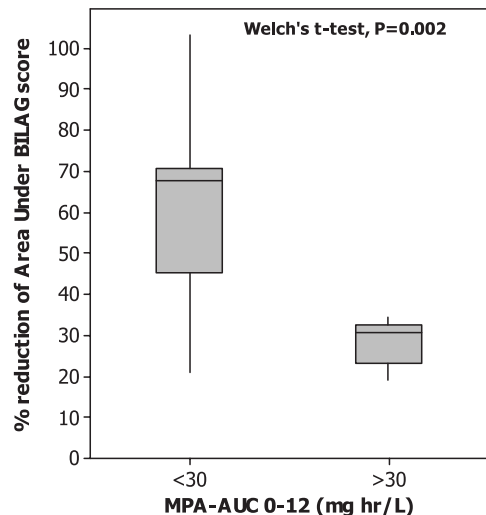


図5 ループス腎症患者における治療効果 (BILAG) と体内薬物量 (MPA-AUC) の関係

得するための方策、最新トピックなどが話し合われていました。この2010年3月のアトランタでの年会まで、3年間継続して口頭およびポスター発表を行い、関連分科会にも積極的に参加し、当該分野で中心的に活動している研究者との繋がりが出来たことは大きな収穫であると感じています。

医療保険と医療体験

渡

米約一ヶ月後に妻が不慮の事故で足を骨折し、手術を受けることになり、アメリカの医療の一端を患者の家族として体験する機会を得ました。当初、ねんざだと思っていたので、自宅で様子を見ていたのですが、痛みと腫れは治まらず、診察を受けることにしました。しかし、ねんざで救急 (ER) に掛かることに対しては賛否があり、駄目元で加入保険が有効な専門医に直接電話をしましたが、予約でいっぱいだとあっさりと断られました。結局、職場のリサーチナースの勧めで、“Urgent Care” に行き、診察してもらいました。この時初めて知りましたが、“Urgent Care” というのは加入保険の下、一定の負担金で、日本の大半の医療施設のように予約なしで受診可能な医療施設でした。しかし、出向いたのが夕方ということもあり、レントゲンを撮れるスタッフが既に居ないからとの理由で、翌日の再受診となり、腓骨骨折という事実を聞くことになりました。その後、Urgent Careからの紹介で専門医を受診し、外来手術の専用施設で手術を受けました。診察した専門医が執刀医としてそこに来られ、麻酔科医は別の場所から、ナースとその他のスタッフはその施設が契約しているようでした。当日、その施

表1 米国臨床薬理学会における著者の口頭発表の成績表 (5:Agree-1:Disagree、37人の評価)

ASCPT 111th Annual Meeting									
March 17-20, 2010 - Atlanta, GA									
Session Report									
SESSION CODE AND TITLE/SPEAKER NAME	AVG		Average	5	4	3	2	1	N
Tsuyoshi Fukuda, PhD	4.34	Presenter was effective and demonstrated knowledge of the topic.	4.27	15	17	5	0	0	37
		The topic was applicable to your educational needs.	4.19	16	12	9	0	0	37
		Presentation format, slides, handouts and other educational materials were effective.	4.43	18	17	2	0	0	37
		Learning assessment activities were appropriate.	4.27	16	15	6	0	0	37
		Presentation was delivered free of commercial bias.	4.54	23	11	3	0	0	37

設を訪れると全身麻酔とのことでした。「Yes」と答えるしかないインフォームドコンセントを受け、ナース、執刀医、麻酔医から問診を受け、一時間後に手術でした。一時間少しの手術後、麻酔から覚めて、朦朧としている時に、何を飲みたいかと聞かれ、選択肢のほとんどが炭酸飲料、その後、早々に処方箋の説明を看護婦から受けると、帰り支度が始まりました。午後1時に施設に着き、5時間弱の滞在で5時半にはまだぐったりとしている妻を連れて、子供達と共に車で自宅に帰ってきました。我々がその日の最後の患者だったようで、帰る時には施設の電気は次々と消されていきました。その後、処方箋を手に街の薬局に向き、痛み止めと抗生物質を受け取りました。数日経って、その施設、専門医、麻酔医、松葉杖販売店他、それぞれから請求書が別々に自宅に郵送されてきました。加入医療保険は、自身の所属施設から提供される5種の推奨プランの中からその内容を可能な限り考慮して選んだつもりでしたが、渡米当初に送られてくる請求書の間違いを指摘出来るほどの理解度には到底及ばず、請求書を信じて支払いを進めました。幸い、実費で数十万の医療費のかなりの部分が保険会社から支払われ、法外な自己負担金ではありませんでした。この加入医療保険は公的なものではなく保険料は給料の多少に関係なく、医療保険と歯科・眼科保険で、月々400ドルほどの掛け金（さらに、施設負担分あり）を払っていました。ここで、日米の医療制度や医療保険制度の良し悪しを議論するつもりはありませんが、この経験はアメリカの医療の一面を理解する上で良い経験になりました。

最後に

海 外での研修は長年想い続けた希望であり、それが実現した時はとても不思議な気持ちでした。

研修先になったDr. Vinksのことは、トロント大学の稲葉先生の紹介で知りました。自己紹介に始まり、受入れの可能性を伺い、その後、金銭面のサポートをお願いし、渡航のための種々の手続きを行いました。研修先に前任者が居たわけでも、シンシナティに知り合いが居たわけでもなく、生活の立ち上げも全くの手探りで始まりました。一人の知り合いから、数珠繋ぎ的に新たな出逢いに恵まれました。家族生活から仕事のこと、すべてが新しく、何事もすべてが思い通りとはいきませんでした。周りの助けがあり、一つ一つのことを手繰り寄せるように進めてこられたように思います。この点、旅行や学会で海外を訪れるのと、実際に暮らすのは全く違うように思います。日本にも素晴らしい研究機関がある現在において、海外研修の意味についての議論があるのも承知していますが、これまでの生活環境で持っていたものとは異なる「常識」に触れ、異なるシステムに触れることは、自身にとってはやはり大きな意味があったと感じます。金銭的にはやはり苦しい海外生活で、本臨床薬理学会海外研修プログラムからの援助は本当に有難く、貴重な機会となりました。製薬協関係者の方々および日本臨床薬理学会の先生方ならびに学会事務局のスタッフの方々にこの場を借りて心より感謝いたします。

なお、当部門で研究員・研修員（生）の受入れがタイミングと場合によっては可能です。興味のある方は著者まで連絡を頂ければと思います。

住所：Division of Clinical Pharmacology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 3333 Burnet Avenue MLC6018, Cincinnati, Ohio 45229, USA
 メール：tsuyoshi.fukuda@cchmc.org（日本語可）
 電話：+1-513-803-0428