

## 臨床薬理学海外研修を終えて

## —小児科医にとっての海外留学：トロント小児病院臨床薬理学部門で何をどう学んだか

2005年9月から4年間、後半の2年間は日本臨床薬理学会海外研修員として、カナダのトロントに留学しました。研修先はトロント大学/トロント小児病院臨床薬理学部門で、クリニカル・フェローの立場でDr. Shinya Ito（伊藤真也教授）のご指導を仰ぎました。卒業以来10年以上、一臨床医、一小児科医として過ごし、大学病院やそれに類する施設で研究に携わった経験もない、いわば臨床薬理学の素人の状態での留学でした。しかし、日常診療の中で湧き上がった疑問に臨床研究を通じて答えを見出していく、その手法を学びたいと純粋に願い、トロントに乗り込みました。そこで何をどう学んだか、ここに報告します。

田中 敏博（JA静岡厚生連 静岡厚生病院 小児科）

## 研修先の沿革

## ■トロント小児病院

英語表記ではThe Hospital for Sick Childrenであり、カナダともトロントとも冠されていないところに、1875年の開設以来、世界でも有数の歴史と実績を誇る小児病院であるという自負がうかがえます。また、「SickKids®」というどこか逆説的な響きのある病院の愛称も、「任せておいて」という静かなメッセージであるように感じられます<sup>1)</sup>（写真1）。

トロント小児病院は、Greater Toronto Area: GTAを中心として500万人を超える人口をカバーするとされています。ベッド数は約300床、職員数は6,000人強で、2008年のデータ<sup>2)</sup>では一日平均入院患者数265人、平均在院日数7.4日、手術件数10,808件（うち日帰り手術件数4,847）、通常外来受診患者数324,997人/年、救急外来受診患者数51,771人/年と記されています。



写真1 ユニバーシティ通り側から見たトロント小児病院（旧館、右側）。写真左端の建物は、隣接するトロント総合病院（Toronto General Hospital）。

トロント大学等と連携を保った診療・教育と平行して、基礎・臨床の両面に渡って研究の成果を日々発信し続けていることも忘れてはなりません。これら



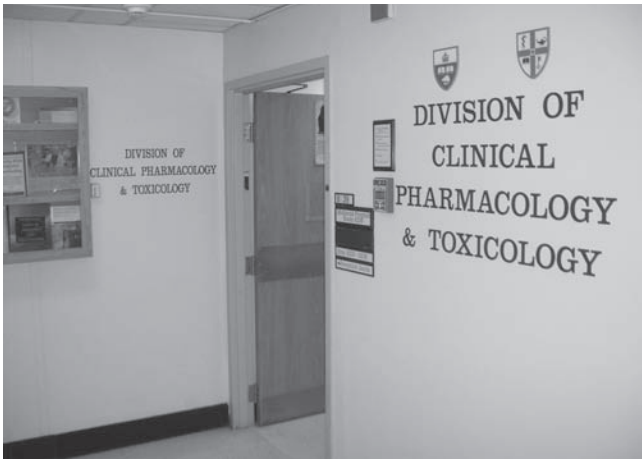


写真2 トロント小児病院内の臨床薬理学部門の入り口。



写真3 トロント小児病院臨床薬理学部門の面々。手前右が伊藤真也教授、手前左がGideon Koren教授。左奥、Koren教授の頭上、後姿が筆者。

に携わるスタッフ医師、フェロー、レジデントは、文字通り世界中から集結しています。

### ■臨床薬理学部門

部長である伊藤真也教授の下、3名の常勤スタッフ医師と、10名のクリニカル・フェロー（日本3、イスラエル4、アルゼンチン、イラン、カナダ各1／小児科医6、内科医2、産婦人科医2）が所属（2009年7月末時点）し、北米最大の規模を誇る臨床薬理学部門として知られています<sup>3)</sup>（写真2、3）。トロント小児病院の数ある専門科の一つであると同時に、トロント大学臨床薬理学部門の2箇所ある教育施設<sup>4,5)</sup>の一翼を担っているため、フェローやレジデントのほか、世界各国から医師や薬剤師等の短期研修生を常時迎え入れています。

部門内には、妊娠・授乳中の服薬に関する相談システム、マザーリスク（Motherisk）<sup>6)</sup>と、Ontario Ministry of Healthから補助を受けて州のシステムとして運営される中毒情報センター（Ontario Poison Centre）<sup>7)</sup>が設置されています。これらを中心として、薬物相互作用や薬物有害事象等、臨床薬理学の一般的事項に関わる様々なコンサルテーションに対応する一方、関連領域の基礎および臨床研究が主な業務となっています。

部長の伊藤教授は、授乳中の服薬<sup>8)</sup>や薬物トランスポートに関する研究を主たる専門としています。先代の部長であり、現在もマザーリスクのディレクターを務めるGideon Koren教授は、周産期薬理学をはじめとする臨床薬理学の世界的な権威です<sup>9)</sup>。共にトロント大学小児科学教授を併任しています。

## 留学の目的

留

学前、一般市中病院（水戸協同病院）に一人小児科医として勤務していた際、インフルエンザをはじめとする感染症や、ワクチン等を題材にして、いくつかの臨床研究を手がけました<sup>10-12)</sup>。しかし、完全に我流であったこともあって常に行き詰まり、いずれも中途半端に終わった印象が自分の中に残りました。臨床研究のなんたるかを教わった経験もなければ学ぶに適切な環境も身近にはない、その一方で海外からは想像することすらできないような規模と内容の臨床研究がいつも簡単に次々と成果を上げて発信され続けている、そんな歯がゆい思いを抱いていたものです。

また、2000年前後より流行語のようにEvidence Based Medicine: EBMという語句が頻繁に用いられるようになっていました。しかし、日本の医療現場で「evidenceがある」と表現する時、それは往々にして「論文を検索するとヒットする」ということと同義であって、自らがそのevidenceを構築する側に立つことはほとんどの場合意図されていないと感じられました。

次第に、こうした自分の思いを打破するためには海外で学ぶことが最も得策であると考えようになり、「臨床研究の方法論を学ぶ」ことが留学の明確な目的となっていきました。

この目的に見合う留学先を探していく中で、国立成育医療センターの中村秀文先生のご紹介により、

表1 トロント小児病院臨床薬理学部門 クリニカル・フェローの週間スケジュール (2008-2009)

Time	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday
8:00				Clin. Pharm. Course	
9:00	Case Round		Grand Round		Toxicology Round
10:00					
11:00					Pre-clinic Meeting
12:00					Motherisk Round
13:00	Fellow's Lecture		Journal Club	Pharmacist Meeting (1st week)	Motherisk Clinic
14:00		Dr. Koren's Round		Breastfeeding Round (3rd week)	
15:00		DART Clinic* (4th week)			
16:00					

\*DART Clinic: Drug Allergy Reaction Toxicology Clinic

学会で日本を訪れていた伊藤教授とお話しする機会を得ました。無我夢中で直談判した結果、後日留学が許可されました。ポジションにこだわりを持っていただけではありませんでしたが、伊藤教授のご配慮により臨床に携わりながら研究に従事できるクリニカル・フェローの椅子が用意されたことは、大変幸運であったと思います。

### クリニカル・フェローシップ研修の実際

フェローの週間スケジュールを表に示します。臨床薬理学部門の業務の基本は、直接に患者を診療する他科や他施設からのコンサルテーションに見解およびアドバイスを提示して対応することであり、したがって入院患者用のベッドは有していません。後述するマザーリスク<sup>6)</sup>と臨床薬理学一般に関するコンサルテーションに、外来診療およびオンコールを通じて携わることが、クリニカル・フェローとしての重要な任務であると同時に研修課程そのものであります。多くの場合、それらの中から個々に進める臨床研究の題材を見出すことにもなりました<sup>13-16)</sup>。

実際の研修内容については他稿で詳述していません<sup>17,18)</sup>。ここでは部門の核であり、自身の研修の軸でもあったマザーリスクについて少し詳しくご紹介します。

#### 《マザーリスク (Motherisk)<sup>6)</sup>》

マザーリスクは、妊娠・授乳中の薬の服用に関して、一般市民および医療従事者からの相談に対応す

るためのシステムです。1985年に開設され、現在では北米最大のTeratology Information Service: TIS (胎児薬物毒性情報センター) となっています。電話相談に対して、理学系大学卒以上の資格 (薬剤師、看護師、医師等) を有するよく訓練されたカウンセラーが応える形を基本とし、対応や判断が困難な症例はクリニカル・フェローが電話または外来で対処することになります。開設当初の電話による年間相談件数は400件程度であったそうですが、現在では約30,000件に膨らみ、一日あたりにすると約120件に上ります。その約1%程度が外来を受診して、面談形式でのコンサルテーションとなります。

科学的なデータに基づいて個々の症例の状況に即した情報の提供を行うことと平行して、相談を通して得られた情報から数多くの臨床研究も手がけていることが、マザーリスクのもう一つの側面です。マザーリスクに寄せられる膨大な数の相談はデータベース化され、長年に渡って蓄積されています。それを基にして、例えば妊娠中にAという新薬を使用した患者群と、催奇形性のないことが既知であるBという薬剤を使用した患者群とをそれぞれ追跡調査し、生まれてきた児における先天奇形の発生率を比較するという研究は、マザーリスクで用いられる典型的な手法であり、様々な薬剤について検討されてきました。これらの成果は学会発表や論文発表により次々に発信され、この分野で間違いなく世界をリードしています。これにより、自前の最新データに基

づいてまた情報を提供しながら相談に対応していくという、マザーリスクならではのサイクルを形成しているわけです。

妊娠・授乳中の服薬は可能かどうか、妊娠や授乳をあきらめるべきなのか否か、そうした疑問は一般市民のみならず医療関係者もしばしば抱くものであり、洋の東西を問いません。薬剤の添付文書には多くの場合、妊婦・授乳婦への投与が「経験がない」、あるいは「禁忌」と記載されています。しかし現実には、必要が生じて投与を考慮しなくてはいけない場面が少なくありません。投薬を我慢する、あるいは妊娠や授乳を断念するという形での解決が図られてきたのが長い間、日本の大方の状況であったと思われまふ。が、ここへきてようやく、もっと別のアプローチの仕方があることが国内でも認識されつつあります。その象徴が国立成育医療センターに2005年に設置された「妊娠と薬相談システム」<sup>19)</sup>です。マザーリスクは毎年成育医療センターからの研修生を受け入れるなどして、このシステムと提携しています。

自分の中で留学の目的は明確になってはいたものの、クリニカル・フェローとして具体的にどんなことをしていくのか、恥ずかしながら「ボス任せ」という感覚でトロントに渡りました。また正直なところ、マザーリスクの存在は研修が始まってから初めて知りました。それでも新生児科医としての経験があったことや、母乳哺育は以前からの研究のテーマの一つ<sup>20)</sup>であったことなどが幸いして、興味を持ってマザーリスクに絡んだ業務や研究に入っていくことができました。英語で、しかも電話越しに患者の相談に乗るなどという作業は、自分にとっては本当に苦勞の連続でありました。しかし、どんなに時間や手間がかかっても一例一例に丁寧に対処していく中で、思い浮かんだ疑問を研究して自ら解決しようという意欲も湧くようになっていきました。また、そうした周産期薬理学の分野では世界一の環境の中で4年間を過ごしたというある種の自信が、帰国後にも日本で大いにこの領域に関わっていこうという前向きな気持ちにもつながっています。

研

### 帰国間際、新型インフルエンザとの遭遇

研修の修了、そして帰国があと数ヶ月に迫っ

た2009年の春、新型インフルエンザのパンデミックが世界を席卷しました。ご存知のとおりカナダは、メキシコやアメリカと共に最初の蔓延国でした。もともとインフルエンザや感染症に興味を持っていたこともあり、異国の地で遭遇したことのすべてが、一小児科医として大変貴重な体験となりました。

新型インフルエンザ騒動が始まって間もない2009年4月下旬、同僚のアルゼンチン出身のフェローが私のオフィスのドアをノックしました。「パンデミックが拡がろうとしている。CDC（米国疾病予防管理センター）もWHO（世界保健機関）も妊婦はハイリスクとして積極的な治療を呼びかけている。しかし、抗インフルエンザ薬の使用経験はほとんど日本にしかないと言っている状態だ。妊婦への抗インフルエンザ薬の投与のこれまでの日本でのデータを整理できたら、とても貴重な情報になるぞ」。

ハッとするような思いで、国立成育医療センターとEメールを介してのやりとりを直ちに開始しました。現在に至っても遅筆を自負し、英語であればなおさらなわけではありますが、「妊婦・授乳婦に対する抗インフルエンザ薬の投与」をテーマに、成育医療センター<sup>19)</sup>や虎ノ門病院<sup>21)</sup>のデータ<sup>22)</sup>を中心に据えて、この時ばかりはまさに一気に総説を書き上げました。伊藤教授はじめ部門の仲間の協力も得て形を次第に整え、発案から1週間後、日本のゴールデンウィーク明けには投稿、早々に受理されました<sup>23)</sup>。

帰国間際に新型インフルエンザが世界を襲ったことはまったくの偶然でしたが、自分自身が留学前から興味を持って接してきたインフルエンザと、留学中の研修の中心であった妊娠・授乳中の服薬という二つの要素を包含したテーマで、トロントを基点にして拡がった人のつながりを活かして世に出すことができたこの論文は、この4年間の象徴、そして集大成との思いです。

### 海外研修の経験をこれからは活かす

2

2009年夏に帰国し、現在はまた一般市中病院で小児科医としての仕事に戻っています。留学自体が目的だったのではなく、また海外研修の修了が「登頂」を意味するものでないことは言うまでもありません。「臨床研究の方法論」について、留学前よりは知識や経験を積み増すことができたと思いますが、

まだまだ学ぶべきことがたくさん残されています。今後どのように歩みを進めていくか、その部分にこそ海外研修員としての責任が問われていると思います。早速新たな臨床研究や小児領域の治験に取り組む一方、妊娠・授乳中の服薬に関する相談システムや研究体制を構築するよう、少しずつ活動を広げているところです。

最後になりましたが、経済的な面はもちろん、精神的にも不安定になりがちな海外での研修生活を大きな力で後押ししていただいた日本製薬工業協会と日本臨床薬理学会、そして折に触れて励ましのお言葉をかけてくださいました学会の中村秀文先生、大橋京一先生、内田英二先生、小林真一先生、山田浩先生、鈴木京子さん、神永教子さんに、感謝申し上げます。

#### 文献・注釈

- 1) About SickKids [SickKids web site]. Available at: <http://www.sickkids.ca/AboutSickKids/index.html>. Accessed May 28, 2010.
- 2) Annual Report 2007/2008 [SickKids web site]. Available at: <http://www.sickkids.ca/pdfs/About-SickKids/12234-SKAR0708.pdf>. Accessed May 28, 2010.
- 3) Division of Clinical Pharmacology and Toxicology [SickKids web site]. Available at: <http://www.sickkids.ca/clinicalpharmacology/>. Accessed May 28, 2010.
- 4) Clinical Pharmacology and Toxicology, Department of Medicine [University of Toronto web site]. Available at: <http://www.clinpharmtox.utoronto.ca/aboutus.htm>. Accessed May 28, 2010.
- 5) Clinical Pharmacology and Toxicology, Department of Paediatrics [University of Toronto web site]. Available at: <http://www.paeds.utoronto.ca/division/clinpharm.htm>. Accessed May 28, 2010.
- 6) MOTHERISK [SickKids web site]. Available at: <http://www.motherisk.org/prof/index.jsp>. Accessed May 28, 2010.
- 7) Ontario Poison Centre [SickKids web site]. July 12, 2007. Available at: <http://www.ontariopoisoncentre.com/ontariopoisoncentre/default.asp>. Accessed May 28, 2010.
- 8) Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. *N Engl J Med* 2000;343(2):118-26.
- 9) Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998;338(16):1128-37.
- 10) 田中敏博. インフルエンザ・ウイルス感染症に対するネブライザー吸入によるザナミビルの使用経験. *日小児呼吸器会誌* 2002; 13(2): 141-6.
- 11) 田中敏博. 非定型病原体による下気道炎に対するアジスロマイシン細粒2日間投与法の効果の検討. *日小児会誌* 2003; 107(2): 420.
- 12) 田中敏博. 水戸協同病院の職員における麻疹・風疹・水痘・ムンプスの抗体保有状況の検討. *茨城農村医学会誌* 2005; 18: 69-74.
- 13) Choi J, Tanaka T, Koren G, Ito S. Lead exposure during breastfeeding. *Can Fam Physician* 2008; 54(4):515-6.
- 14) Tanaka T, Moretti ME, Verjee Z, Shupak M, Ivanyi KE, Ito S. A pitfall of measuring lithium levels in neonates. *Ther Drug Monit* 2008;30(6):752-4.
- 15) Lee CY, Jin C, Mata AM, Tanaka T, Einarson A, Koren G. A pilot study of paternal drug exposure: the Motherisk experience. *Reprod Toxicol* 2010; 29(3):353-60.
- 16) Schoeman K, Tanaka T, Bend JR, Koren G. Hair mercury levels of women of reproductive age in Ontario, Canada: implications to fetal safety and fish consumption. *J Pediatr* 2010 Mar 23.[Epub ahead of print]
- 17) 田中敏博. 2006年度日本臨床薬理学会海外研修員報告書—その1 (研修経過報告書)—. *臨薬理* 2008; 39(4): 135-9.
- 18) 田中敏博. 2006年度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)—. *臨薬理* 2009; 40(3): 123-8.
- 19) 妊娠と薬情報センター [独立行政法人 国立成育医療センターweb site]. Available at: <http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>. Accessed May 28, 2010.
- 20) 齋藤利江子, 千葉豊子, 長谷川陽子, 平山亜紀, 井口奈津子, 青木孝子, 伊藤弘美, 高井雅子, 田中敏博. 早産児の母乳栄養 own mother's milkによる早期授乳法の遂行のために. *Neonatal Care* 2001; 14(10): 937-44.
- 21) 妊娠と薬外来 [虎の門病院 web site]. Available at: <http://www.toranomon.gr.jp/site/view/contview.jsp?cateid=12&id=610&page=1>. Accessed May 28, 2010.
- 22) 林昌洋, 山根律子, 田中真砂, 菱沼加代子, 小河佳代子, 横尾郁子, 北川浩明. リン酸オセルタミビル服薬妊婦の妊娠転帰に関する症例集積調査. *日病薬師会誌* 2009; 45(4): 547-50.
- 23) Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bournissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ*. 2009;181(1-2):55-8.