

■ Contribution | 寄稿

日本臨床薬理学会海外研修を終了して

—カナダと日本の仕事の両立は大変でした—

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、カナダのトロント小児病院(The Hospital for Sick Children)の臨床薬理学部門(Division of Clinical Pharmacology and Toxicology)にて研修を実施しました。トロントで過ごした1年半で、日本では得ることができないさまざまな経験を重ねることができました。本稿では海外での研究や生活を振り返り、その経験について報告します。

小林 徹 (国立研究開発法人 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)

トロントと留学した部門の紹介

トロントはオンタリオ湖のほとりに広がるカナダ最大の都市で人口は約250万人、グレーター・トロント・エリア(Greater Toronto Area, GTA)と呼ばれる周辺地域も含めると約590万人が生活しています。毎年発表される世界で最も住みやすい都市ランキングでは常に上位に顔を出す、人に優しい街です。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で、現在でもトロントのランドマークとして君臨しています。また、世界遺産でもあるナイアガラの滝は市街から車で1時間半ほど離れたところにあり、その雄大な姿は訪れる人々を魅了します(図1)。

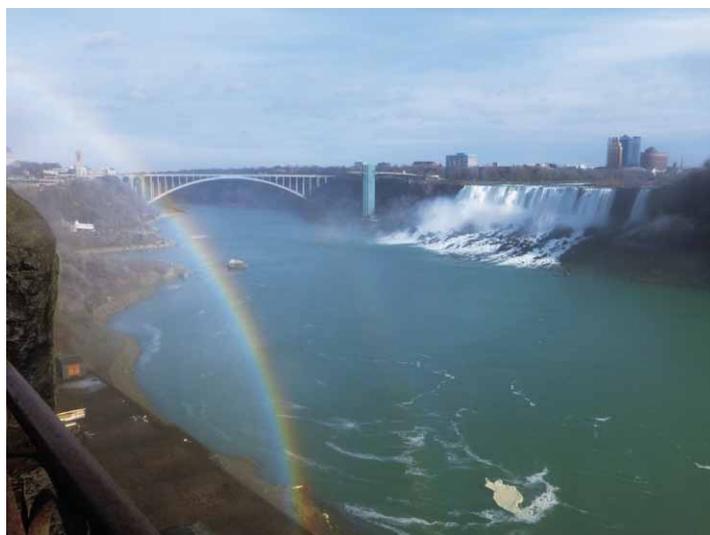


図1 ナイアガラの滝壺から上る虹

カナダは移民を積極的に受け入れており、トロントにはさまざまな民族的、宗教的背景をもった人々が生活しています。市街地には多くの言語が飛び交い、トロントに居ながらにしてたくさんの国の文化に触れることができます。日本人はトロントでは少数派ですが、寿司ブームに引き続き居酒屋・ラーメンブームが席卷しているため、多くの日本食レストランが存在します。大半は中国人や韓国人の経営ですが、日本の調味料などはほとんどの種類を現地の韓国系・中国系スーパーで入手することができ、トロントに居ながら日本と同じような食生活を送れたことは助かりました。余談ですが日本人のフィギュアスケートのオリンピック金メダリストが近所に住んでおり、多くの友人がサインをもらったり写真を一緒に撮ってもらったりしていました。

私が勤務していたThe Hospital for Sick Children (愛称SickKids、図2)は日本ではトロント小児病院と呼ばれています。職員のみなさんは自らの施設に高い誇りをもっており、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ていたことがとても印象に残っています。



図2 トロント小児病院の正門

私が勤務した臨床薬理学部門は世界最大級の小児臨床薬理学教室です。SupervisorはDivision HeadでUniversity of TorontoのProfessorでもある伊藤真也先生でした。臨床薬理学部門ではMotherisk Programという妊婦、胎児、授乳児に対する薬物や化学物質暴露の影響を包括的に研究するProject、The Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safetyという薬物有害事象とSNPsとの関連を検証するための多施設共同研究など、複数の大規模研究が同時並行で実施されています。Divisionのメンバーは日本人以外に、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……とまさに多国籍軍です(図3)。祖国を飛び出し不法入国同然の態のまま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Fellowもいました。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について考えさせられました。



図3 小児臨床薬理学教室のメンバーとトロントのパブにて。
右から二番目が筆者

臨床薬理学部門で行った研究

私は2～3年間トロントで仕事をする予定で日本を飛び出しました。海外留学生の多くは基礎実験に従事しますが、私は最初から臨床研究一本で勝負する心づもりでした。せんえつながら留学前に私が中心的な立場で遂行した研究は複数ありましたが、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ありませんでした。そのため、トロントでは系統的レビューの方法論を学び、実践できるようになることを1つの目標としました。Motheriskで取り組んでいる数多くの系統的レビューの中で、私が伊藤先生から与えられたテーマの1つが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、片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、ほかの先天奇形(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いました。

過去に報告された論文を1つひとつ読み込むと、統計学的有意差を示している研究は少ないものの、バルプロ酸はほかの抗てんかん薬に比べて心疾患や尿道下裂の発症リスクが多くの論文で一定の傾向をもって上昇しているように読み取れました。二分脊椎以外の奇形リスクもバルプロ酸は増加させるのではないかと、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から検出できたのだろうか、その方法がわかればより適切に安全性に関するフラグを立てることができるのではないだろうか、というのがこの研究をはじめた理由です。時系列での統合リスクの推移を可視化するため、累積メタアナリシスという手法を用いました。ランダム化比較試験では一般に行われている手法ですが、妊婦に対する催奇形性というランダム化比較試験が実施不可能な研究ではかつて一度も行われたことがない手法でしたので、やりがいがあるというよりやって良いのかわからない、まさに手探り状態で研究をはじめました。

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し、最終的に約60編のコホート研究をEligible paperとして抽出しました。論文から結果をExtractし、技術的な問題を解決し、統合して得られた結果は驚くべきものでした。調査した5種類すべてでバルプロ酸の奇形リスクが統計学的有意差をもってほかの抗てんかん薬に比べ上昇していたのです(統合リスク比2～7)。

しかも2000年代前半にはすでにそのリスク上昇は統計学的な有意差が存在していました。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こととなります。仮定の話ですが、2000年代半ばにバルプロ酸と臓器特異的奇形それぞれの関連を検証する系統的レビューが行われていれば、より強いメッセージをより早期に社会に向けて発信できたかもしれません。

この研究結果は「アメリカ臨床薬理学会誌」に掲載されました。そして現在伊藤先生とともに北アメリカ・ヨーロッパ・日本の研究者が合同して妊婦に対する薬物投与と胎児の奇形との関連を検証した既存データの系統的な整備を行うための多施設共同研究体制整備と、新たなエビデンスや最適な安全性情報の提示法の開発を目指して活動を続けています。

そのほかにも、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、ある薬剤の投与量を遺伝薬理学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踏まえた、日本で検証的な前方視的多施設共同観察型研究を開始しました。このようにトロントで行った仕事が、日本に戻って別の形で継続できることに大きな喜びを感じています。

日本のプロジェクト

トロント留学中に私がかかわっていた日本のプロジェクトは、主に2種類の分野がありました。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1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。私が研究事務局代表として実施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の支援のもとに実施され、結果は2012年に「The Lancet」誌上にて公表されました。「RAISE Study」結果は高いエビデンスレベルとの評価を得て、複数のガイドラインで推奨されました。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な状況でした。

プレドニゾロンは安価なため、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ほぼありませんが、塩野義製薬の協力を得ることができ、1年ほどPMDAとの折衝を重ね川崎病に対する承認を取得することができました。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ます。われわれ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くると緊張する日々です。

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/>) の運営にも前々任地の群馬大学小児科スタッフとともに取り組みました。1300例を超える検体を収集し、学問的なOutputも共同研究者の尽力によって複数出てきました。

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。「米国心臓病学会」の川崎病ガイドライン改訂のメンバーに選ばれ、留学中から北アメリカのガイドライン改訂にも携わっています。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の依頼が複数あり、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。トロントで知り合った仲間の研究支援、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かかわらせていただきました。正直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、解析方法に思考をめぐ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異動するきっかけになったように感じています。

トロントでの生活を振り返り

トロントでの研究生活は、留学前の2年半の間に行っていた研究をどのようにか継続しながらトロントでの仕事でも成果を出し、日本に戻った後もトロントでの仕事を継続しつつ新たに発展させることを大きな目標としていました。トロント在住時、日中はトロントの仕事、夜と早朝は日本の仕事を行い、日本とトロントから同じ量の仕事とメールが届く中で身体は1つという正直苦しい状況でしたが、家族や友人、Supervisorの伊藤先生のサポートもあってなんとかやり遂げることができたと感じています。個人的には留学という経験はつらい環境に身を置くことによって自分の殻を破る機会を得ることがなにより得がたいことと考えています。留学することによって自動的に自分がSkill upするわけではなく、つらい環境を克服する努力をした研究者の中で運が良かった研究者のみが、望むような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留学する機会を得た私は幸運でした。今後一人でも多くの研究者が海を渡って研鑽を積んで日本の臨床研究レベルを向上させるような活躍を期待しつつ、そのような人材を育成できるように自らを律していく所存です。

おわりに

私のトロント留学にあたって多大なるご支援を賜りました製薬協ならびに日本臨床薬理学会の関係者のみなさま、Supervisorである伊藤真也先生に心から御礼を申し上げます。