

Banyu Fellowship Program

# 臨床疫学 薬剤疫学 生物統計学

留学助成10年の成果

Banyu Fellowship Program

臨床疫学  
薬剤疫学  
生物統計学

留学助成10年の成果

# Banyu Fellowship Program (臨床疫学／薬剤疫学／生物統計学) —留学助成 10 年の成果—

## C O N T E N T S

### 代表理事

小谷 秀仁 万有生命科学振興国際交流財団 代表理事	5
---------------------------	---

### 選考委員

楠 正 元 日本薬剤疫学会 理事長	6
-------------------	---

海老原 格 くすりの適正使用協議会 理事長	7
-----------------------	---

竹内 正弘 北里大学薬学部臨床医学 教授	8
----------------------	---

福井 次矢 聖路加国際病院 院長	9
------------------	---

福原 俊一 京都大学大学院医学研究科 医療疫学 教授	10
----------------------------	----

柳川 堯 久留米大学バイオ統計センター 教授	11
------------------------	----

谷口 忠明 Executive Director and Strategic Officer, China Development, Emerging Markets R&D, MSD (Shanghai) Pharmaceuticals Consultancy Co., Ltd.	12
--	----

### 基調講演

日本の臨床医学研究の危機：「科学のための科学」から「医療のための科学」へ	14
福原 俊一 京都大学大学院医学研究科 医療疫学 教授	

放射線被ばくリスクの評価	16
柳川 堯 久留米大学バイオ統計センター 教授	

### 研究成果報告

Banyu Fellowship Program (臨床疫学／薬剤疫学／生物統計学) 交付者リスト	22
---	----

リスク予測モデルの評価	24
宇野 一 Department of Biostatistics, Harvard School of Public Health, Research Scientist	

臨床背景データ及び冠動脈造影所見を基にした 冠動脈血行再建術後のリスクの層別化	28
後藤 雅史 京都大学健康科学センター 講師	

市販後の医薬品に関するシグナルの検出に関して	32
大森 崇 同志社大学文化情報学部 准教授	

<b>循環器疾患の疫学、要介護危険因子の解明</b> .....	36
寶澤 篤 山形大学大学院医学系研究科公衆衛生学講座 講師	
<b>留学に関するご報告と考察</b> .....	40
山内 和志 厚生労働省 医薬食品局食品安全部 企画情報課 国際食品室長	
<b>マンモグラフィからわかること</b> .....	42
片岡 正子 京都大学医学部附属病院 放射線診断科 特定病院助教	
<b>我が国の関節リウマチにおける医療経済的検討</b> .....	46
田中 栄一 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 講師	
<b>感染症流行の数理モデルを利用した流行のリアルタイム分析と予測</b> .....	50
西浦 博 School of Public Health, The University of Hong Kong, Assistant Professor	
<b>認知症早期発見のための脳画像統計解析</b> .....	54
川口 淳 久留米大学バイオ統計センター 講師	
<b>慢性腎臓病患者の治療対象血圧値および降圧目標の検討</b> .....	58
二宮 利治 九州大学病院 腎高血圧脳血管内科 助教	
<b>特定臨床分野全体のエビデンス統合を目指した システマティックレビューとメタアナリシス</b> .....	62
寺澤 晃彦 藤田保健衛生大学医学部内科（七栗サナトリウム）准教授	
<b>小児科診療における母親の産後うつ病スクリーニング</b> .....	66
三品 浩基 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系医療疫学 研究員	
<b>個人データに基づいた統合解析（メタアナリシス）の方法論の検討</b> .....	70
村上 義孝 滋賀医科大学社会医学講座 医療統計学部門 准教授	
<b>同種造血幹細胞移植の長期的治療成績と QOL を改善するための臨床疫学研究</b> ...	74
稲本 賢弘 Fred Hutchinson Cancer Research Center, Postdoctoral Fellow	
<b>高血圧と糖尿病の治療に関する大規模臨床試験のデータを用いた 心血管病発症予防のエビデンス</b> .....	78
秦 淳 The George Institute for Global Health, Visiting Research Fellow	
<b>乳がん組織型による乳がん近傍正常組織の遺伝子発現パターンについての解析</b> ...	82
菱田 朝陽 Department of Epidemiology, Gillings School of Global Public Health, University of North Carolina, Chapel Hill	





小谷 秀仁 万有生命科学振興国際交流財団 代表理事  
HIDEHITO KOTANI

当財団は、人類の疾病の予防と学術の振興及び人類の発展に寄与することを目的として、MSD 株式会社の前身である万有製薬株式会社により 2002 年に設立されました。主な活動として、疾病治療に関する生命科学研究の奨励と、国際交流を担うべき人材の育成を行っております。

財団設立当初から行っていた循環器領域の留学助成「Banyu Fellowship Program」の発展を考えた中で、『疫学並びに生物統計学』は公衆衛生や臨床医学の発展のみに留まらず、日本の疾病治療にも大きく寄与する重要な領域でありながら、当時これらに携わる日本の研究者が少数であることが課題としてあがりました。そこで、諸外国の学術研究を学び、日本の疫学・生物統計学研究を発展させる人材を育成するための海外留学助成を「Banyu Fellowship Program - 臨床疫学・薬剤疫学・生物統計学領域-」として開始いたしました。

皆様のご援助のおかげをもちまして、本留学助成プログラムも開始から 10 年が過ぎ、これまで 20 名の助成対象者が留学助成を受けられております。厳しい選考を経て留学された方々は、海外の先端研究を学ぶとともにグローバルな視野を広げ、帰国後も各分野でご活躍されています。この 10 年で本研究領域における日本の研究レベルは飛躍的に向上し、我々がサポートした本プログラムも微力ながらその一端を担い、一定の成果をあげたものと自負いたしております。選考委員の先生方におかれましては、毎年行っていたいただいた非常に厳正なる選考に留まらず、本プログラムにつきまして様々のご協力、ご尽力をいただきました。心よりお礼申し上げます。

今回、「Banyu Fellowship Program - 臨床疫学・薬剤疫学・生物統計学領域-」10 年の総括として、2012 年 2 月に六本木アカデミーヒルズにおいて、柳川 堯 先生、福原 俊一 先生の基調講演とともに、帰国された先生方にご講演をいただく「留学成果報告会」を開催する運びとなりました。これを記念いたしまして、留学された方々の研究実績を本プログラム 10 年の軌跡・成果として本誌にまとめさせていただきました。本誌が、臨床疫学・薬剤疫学・生物統計学領域の振興・更なる発展に多少なりとも寄与できれば幸いであり、また、これから留学を志す多くの若い研究者の方々の参考となることを願っております。

最後になりましたが、本プログラムの開始当初より選考委員長をお引き受けいただきました楠 正 先生が、2011 年 11 月 30 日にご逝去されました。楠 正 先生のご冥福を謹んでお祈り申し上げますとともに、これまでの先生のご尽力に深く感謝申し上げます。楠 正 先生のこれまでのご貢献に対して、留学成果報告会並びに本誌を捧げさせていただきます。



## 疫学分野 Fellowship Program への感謝と期待

故 楠 正 元日本薬剤疫学会 理事長  
TADASHI KUSUNOKI

万有生命科学振興国際財団が臨床疫学、薬剤疫学、あるいは生物統計学の研究者を対象として実施される疫学分野の Fellowship Program は、2003年に始まり、毎年選考される2～3名の受賞者を留学生として海外の研究機関に派遣してきましたが、2009年の2名まででその合計は16名になります。疾病の予防あるいは治療の研究で、その分野の臨床医学とともに疫学の考えと方法が役立つ場面は多いと思います。日本では疫学の教育と実践への注力は必ずしも十分ではなかったかもしれませんが、そうした思いをもつ者の一人として、万有生命科学振興国際財団が疫学の重要性をよく認識され、この Program を始められたことに感謝したいと思います。

この Program が留学をサポートする期間は2年間ですが、現在なお何らかの方法でその後も留学を継続中の研究者もあり、今後次々と帰国する方々が日本でこの分野の発展に大いに貢献され、その活躍によって疫学研究がよりよく理解され、よりよい医療の提供に役立つようになることを期待しております。

本プログラムの開始当初より、選考委員長としてご尽力をいただきました楠正先生におかれましては、2011年11月30日にご逝去されました。謹んでご冥福をお祈りいたします。

今回の「留学助成10年の成果」作成にあたりましては、2009年に財団記念誌として作成いたしました「万有財団の歩みーこれまでの歩みと今後の展望」にご寄稿のご挨拶を引用させていただきました。





## 薬剤疫学から薬剤益学へ

海老原 格 くすりの適正使用協議会 理事長  
ITARU EBIHARA

薬剤疫学とは、医薬品の暴露（使用）が人の集団にどのような影響を与えるのかを追求する学問といえます。つまり医薬品の一生を通しての評価を左右する手段と考えています。

医薬品にはメリットとデメリットが共存していますが、そのバランスをどうとるか、どう考えるかが医薬品使用には重要です。

そのために生まれたのが薬剤疫学であると思っていますが、今日では、それに届まらずファーマコビジランス、ファーマコエコノミックスなどその守備範囲を拡げています。とはいえ、その歴史は「疫学」に比べはるかに浅いのが現実です。

薬剤疫学の重要性を見てとった先駆者は、日本に導入し普及を図ろうと努めました。日本薬剤疫学会（一般社団法人）、くすりの適正使用協議会（任意団体）などの活動がそれに当たります。

そんな折、強力な助っ人が現われたのです。お世話になっています Banyu Fellowship Program（万有生命科学振興国際交流財団（公益財団法人）－MSD 株式会社）です。

若手研究者を海外に派遣し、専門家と交流し得た経験を日本に持ち帰り薬剤疫学の発展に資することが目的です。特定の法人が日本全体の公益を考えて出資される姿には頭の下がる思いです。

改めて薬剤疫学を考えてみます。薬剤疫学とは何か、何を創造できるのかです。

医薬品の価値、その多くは個人の直感や経験に基づいて決められるのではと考えますが、実証する、または覆して新しい証を示すのが薬剤疫学でしょう。医薬品の真の価値を詳らかにするのが薬剤疫学だと信じています。

最後に本プログラムを利用された方々にお願いがあります。薬剤疫学を用いて得られた成果を、一般の人にも分かっただけのように、理解して利用していただけるように工夫して提供していただけないかということです。これからの時代、患者さんを含めて一般の人にも医薬品に係る情報を共有し医療人とパートナーシップをもって医療に対応することになると考えるからです。ドラッグリテラシーがキーワードになると考えるからです。





## 10周年おめでとうございます

竹内 正弘 北里大学薬学部臨床医学 教授  
(臨床統計学・医薬開発学)  
MASAHIRO TAKEUCHI

私は、本留学助成制度の開始から選考委員として参加させて頂きました。振り返りますとこの10年間は、臨床研究に関しましては、産・官・学の激動の10年間であったと感じております。ドラッグラグ問題解消に始まり、文部科学省・厚生労働省・経済産業省における各省庁の独立した縦割りの支援ではなく、連携した支援体制で人材育成プロジェクトが展開してきました。人材育成に重点をおかれた本留学助成制度は、タイムリーで貴重なプログラムであったと改めて認識致しております。

最初から参加させていただいたことは、大変貴重な経験となりました。私の研究室からは、宇野一君が採択され、充実した2年間をボストンのHarvard School of Public Healthで過ごさせて頂き、現在は、ボストンにあるDana-Faber Cancer Instituteで、正職員として活躍しております。留学後は、当研究室で後輩の指導に専念していましたが、体調を崩した折に、Harvardの先生に誘っていただき現在に至っております。本留学制度の2年間の留学を経験した後、生物統計学分野では困難な、JASA (Journal of American Statistical Association)にもファーストオサーとして論文を発表しており、臨床分野では、NEJM (New England Journal of Medicine)にも共著として発表しており、良い人材が育ったと自負をしております。

選考委員として、臨床疫学に応募されてくる、臨床医の先生方の質の高さ、勉学に対する熱い思いには、いつも頭の下がる思いで感動させられます。昨今では、金銭的に幸福を判断する傾向にありますが、応募されてくる先生方の純粋な勉学への思いがこちらにも伝わり、選考委員としては、困難な評価を強いられ、大変つらい思いをしてきました。

留学への自己研鑽に熱い思いを持っておられる方々の応募を考えますと、本留学助成プログラムの意義も一層はっきりとしてきます。本プログラムを通して育成された先生方の、益々のご活躍をお祈りいたします。また、このような選考委員として機会を与えてくださった本プログラムの関係者の先生方に御礼を申し上げます。



## 臨床研究の飛躍的な発展を

福井 次矢 聖路加国際病院 院長  
TSUGUYA FUKUI

私は、米国の病院での一般内科クリニカルフェローとしての留学を終えて帰国した1984年以降、彼我の臨床研究の質と規模の差を縮めるためには、(臨床)疫学と(生物)統計学分野の専門家を多数養成する必要があるとの思いを強く抱いていました。幸運なことに、1996年に京都大学に赴任してから短期間で、1999年には大学院医学研究科に臨床疫学講座を開設することができ、翌2000年春には米国の公衆衛生大学院に相当する社会健康医学系専攻を設立することができました。

丁度そのころ、臨床疫学と薬剤疫学、生物統計学の分野で研究者を養成するための留学助成を行う Banyu Fellowship Program の選考委員に就任するようにとのお話があり、喜んでお引き受けした次第です。10年前は、これらの分野は現在よりもずいぶん注目度が低く、このような助成金を出していただける財団はほとんどなく、貴重かつ重要な貢献をしていただいたと心から感謝申し上げる次第です。

わが国でも、上記の京都大学以外に、2007年には東京大学大学院に公衆衛生大学院(公共健康医学専攻)が設立され、今後、さらにいくつかの大学に設立されるようです。このことからわかるように、これらの分野の研究者も増えつつあり、臨床研究のレベルも明らかに向上してきたように思います。そのために、本 Program に応募される方々の履歴書に添付される業績目録は素晴らしい内容の論文リストで埋められているものが多くなり、当然ながら、選考に苦慮することも随分多くなりました。

本 Program の助成を受け留学を終えた方々は、さまざまな分野ですでに素晴らしい働きをされていると伺っています。今後とも、本 Program OB の方々が、わが国の臨床疫学と薬剤疫学、生物統計学の発展に尽くされることを心から祈念しております。



## 助成を受けた方々のフォローアップが大切

福原 俊一 京都大学大学院医学研究科 医療疫学 教授  
SHUNICHI FUKUHARA

万有生命科学振興国際交流財団の海外留学制度は、臨床疫学、薬剤疫学及び医療統計の領域における海外留学への助成という我が国ではこれまで類を見ない事業を行ってきました。基調講演でも述べますが、我が国の臨床医学研究は危機的状況にあると言っても過言ではありません。このような状況の中にあって、上記の三つの領域における若手研究者の育成を行うことは喫緊の課題と言えます。この助成制度は、まさに時宜を得た画期的な制度であると高く評価するものです。

毎年行われる選考は、楠正先生という名座長を得て楽しく和やかに行われるのが通例でした。選考で意見がわかれた際には、各委員の意見を取り入れながら一つの結論に収束させていく名采配ぶりには、心から敬服しました。(訃報に接し、心よりのご冥福をお祈りします。)

選考にあたり、いつも頭を悩ませたのは、選考の基準でした。業績の多い人に高い点数を付けるのか、あるいはこれからの伸びしろが大きい人を評価するのか、私はどちらかというところ後者の基準を取りたいと思いましたが、各委員の間でこの点でいささか相違があったかと思えます。この点は、留学助成に限らず、研究助成や人事選考に共通なジレンマであり、容易にコンセンサスは得られないものと理解しております。

前にも話したことがありますが、これまで我が国は海外の研究水準に追いつくことを目標として努力してきました。また若手研究者が最近海外留学をしなくなったことを嘆く声もよく聞かれるようになりました。若いうちに海外で異なる文化に触れ、切磋琢磨することは大いに奨励すべきものであります。一方で、国内にも優れた教育プログラムが見られようになり、海外だけでなく国内の留学にも助成をするような制度が今後できることを期待したいと思います。

最後にこのような留学や研究助成制度で忘れられがちなのが、助成を受けた方々のフォローアップです。助成制度の真価は、個人の研究成果もさることながら、助成を受けた人達がその後どのような研究を発展させたか、またどのようなキャリアを歩んだか、そして同僚や後輩にどのような影響を与えたか、などにもあり、この点も助成制度の重要な評価基準であると考えます。最近、論文が与えたインパクト post-publication impact を評価・公表する医学雑誌も出現しています。この万有生命科学振興国際交流財団の海外留学制度におかれましても、是非このような評価もしていただきたいと切に望みます。



## 次代を切り開く人材養成

柳川 堯 久留米大学バイオ統計センター 教授  
TAKASHI YANAGAWA

本プログラムのような人材養成プログラムは、成果が出るまで長い時間を要します。また、大きな成果が上がっていても、他の多くの契機と絡み合い、また時間の流れのなかにも埋没され、財団が過去に果たした貢献に、目を向けて貰えることはほとんど期待できないと思われます。そのような中で財団が本プログラムを決意され、10年間継続されたことに深甚の敬意を表します。本プログラムで対象とされている「臨床疫学」、「薬剤疫学」「生物統計学」は根拠に基づく医療を支える3本柱として不可欠の分野です。このことは、今日広く認識されています。しかし、10年前はそうではありませんでした。その重要性をいち早く看破し、3分野を対象分野として選択された関係者の卓越した慧眼と英断に対して、併せて深い敬意と感謝を表します。

発足以来、候補者の選考に従事させていただきました。選ばれた方々の素晴らしい活躍ニュースが海外の研究者から頻繁に飛び込み、とても嬉しく思っています。生物統計学分野のお二人は、研究の本拠地を海外に移しての大活躍です。第一線に立つ研究戦士として多忙を極められている様子ですが、いずれ我が国の教育や研究体制の充実に寄与していただけるものと期待しています。

私はオーストラリアでの研究の帰路、研究事情を見たいと思い放射線影響研究所に滞在されたこともある Blot 博士を頼って National Cancer Institute (NCI) に立ち寄りしました。35年前のことです。NCIでは、Nathan Mantel などの高名な統計家に紹介してもらい、また100人以上の生物統計家が癌の専門家に混じって、癌研究の最前線で活躍しているのを目撃し、心底から驚嘆しました。全く未知の世界でした。3日の約束が、頼み込んで1月、それが1年となり、さらに場所を変えて National Institute of Environmental Health Sciences、あるいは University of North Carolina での長期間にわたる研究生活に発展しました。医療・医学研究のあらゆる場面で生物統計学が決定的に重要な役割を果たしていること、最先端の科学研究はそれに立ち向かう武器（生物統計学）の開発なくしてありえないという認識を、いつの日か、日本にも、と強く念じながらの毎日でした。帰国後、十数年たって、EBM、臨床試験の海外流出・空洞化にまつわる問題や個別化最適医療の波が押し寄せ、世の中が急速に動きました。文部科学省振興分野人材養成プログラムに採択されて久留米大学大学院医学研究科にバイオ統計学修士・博士課程を開設するとともに医療・医学研究支援センターとしてバイオ統計センターの創設を行うことが出来ました。

受賞者の方々によって、新しい時代が切り開かれるものと確信します。





## 新薬開発—臨床疫学・ 生物統計学への期待

谷口 忠明

TADAAKI TANIGUCHI

Executive Director and Strategic Officer, China Development, Emerging Markets R&D, MSD (Shanghai) Pharmaceuticals Consultancy Co., Ltd.

最近の新薬開発環境は目覚ましく変化し続けていると私は感じています。また、その変化の大きさはより大きくなり、そのスピードは年々速くなってきていることに驚きます。

日本での新薬開発は、以前の小規模国内治験を中心とした開発から、PK/PD 並びに薬効の用量反応性を比較検討するブリッジング戦略、そして国際共同治験へ参画するグローバル（またはアジア）開発へと大きく変貌してきています。Electric Data Capture 使用は、開発担当者と治験施設との間のコミュニケーションを大きく変化させました。これまでの欧米（すなわち白人）を中心とした薬剤開発から、日本、中国、韓国などのアジア諸国を含めた Multi-Regional Clinical Trials が中心となってきており、欧米においても地域間や人種間における有効性と安全性データの解釈がとて重要な検討課題となってきています。そのような民族的要因の検討においては、地域や人種間の内因性要因および外因性要因を十分に理解した上で結果を解釈しなければ正しい結論は出せないでしょう。すなわち、適切な治験プロトコルの作成が重要であり、その基礎となる臨床疫学の重要性はより高まってきていると思います。また、薬剤の有効性並びに安全性を適切に評価する上で、試験データのより詳細な生物統計学的検討が必須です。

私は新規鎮痛薬の開発リーダーを任命され七転八倒し、開発の難しさやその奥深さを学ばせて頂きました。日本でプラセボを用いた二重盲検比較試験は、ほとんど実施されていなかった時代でした。変形性膝関節症（OA）患者を対象に疼痛の程度を評価項目とする欧米試験デザインに習い実施しましたが、欧米の試験プロトコルをほぼそのまま実施すれば成功するという仮定は残念ながら成立しませんでした。OA 患者は高齢者が多く、医師との関係を重要視すること、また OA は歩行など動作をしなければ痛みをあまり生じないことなどを考慮することが重要で、プラセボ効果を最小限にできるような試験デザインや、治験実施時の注意点を盛り込むことができました。この経験を通して、疾患の理解のみではなく、国内外の患者生活様式、文化や医療環境の違いなどさまざまな外因性要因が結果に影響し得ることを十分理解して臨床試験を実施する重要性を痛感しました。

最近、電子レセプト等データベース活用の議論されており、国内でも大きな医薬品使用情報データベースの整備が進んできています。国際的な医薬品開発においても、そのような研究基盤を用いて日本発の研究成果が出てくることを期待しています。

本財団の活動を通して、臨床疫学や生物統計学の専門家を育成の機会を増やし、日本から研究成果を発信できるのみではなく、少しでもより良い新薬開発に貢献できると喜ばしく思います。

# 基調講演

---



## 日本の臨床医学研究の危機： 「科学のための科学」から「医療のための科学」へ

京都大学大学院  
医学研究科 医療疫学  
教授

福原 俊一

SHUNICHI FUKUHARA

〔経歴〕 北海道大学医学部医科学・ハーバード大院卒。カリフォルニア大学サンフランシスコ内科レジデント、国立東京医療センター循環器科、総合診療科、東大講師を経て2000より現職、2002まで東大教授併任

〔専門〕 内科（米国内科専門医、フェロー）、循環器内科、臨床疫学

〔趣味〕 音楽・映画・庭園鑑賞、運動

〔URL〕 [www.healthcare-epikyoto-u.jp](http://www.healthcare-epikyoto-u.jp)

### 1. 19世紀の医学パラダイム

10年前、吉川弘之氏（東京大学元総長）は、「科学のための科学」の時代を経て「人々のための科学」の時代に入ったこと、「人々のための科学」は多分野にまたがる科学的知識の社会的総合を求め、他方でその知識が社会にもたらす影響を分析しながら進む姿勢が必要なこと、をすでに喝破していた。

これは医学・医療にもあてはまる。明治以来、我が国の医学は「科学のための科学」を唯一の価値基準として突き進んできたと言えよう。すなわち19世紀の医学を支配していたパラダイムでは、「疾病の原因の究明」と「疾病の征服」を目的とした「決定論」的思考が中心であったが、このパラダイムは、第二次世界大戦後、北米医学が大量流入してからもなお今日に至るまで堅持されているように見える。その後、医学界は急速に細分化を進め、その結果現在見えている光景は、互いに関連のない無数の「サイロ」が乱立している図ではあるまいか？

### 2. 21世紀の医学パラダイム

21世紀の医学に求められるパラダイムはどのようなものだろうか？ まず、今日でも基礎医学の重要性は増しこそすれ、減じることがないのは論を待たない。一方で、医療の現場にいる人々は、「医療のための科学」が求められていることに気づいている。これを支えるパラダイムは、医療の対象が根治困難な慢性疾患が多くを占める現代において、「疾病・合併症の発症・悪化要因のリスクの同定と推定」「疾病・悪化・合併症の予防・治療の効果の推定」を目的とした「確率論」的思考や「疾病のマネジメント」ではなからうか？

ところが、我が国では、この「医療のための科学」を実践するためのリテラシーが全くといっていいほど教育されていなかったことに今更ながら

気づくこととなった。その帰結の一つとして、日本発の臨床医学研究の発信数が急速に減じる一方で、中国、韓国発の研究論文が7年間で倍増していることが最新のデータでも明らかになっている。（北海道大学 西村教授による調査情報）

### 3. 我が国の医学生のキャリアパスの激変

従来、日本の医師のキャリアパスは、シンプルであった。医学部卒業後、殆どが母校のどこかの講座に所属し、講座医局の方針に従って臨床経験を積み専門医になる。同時に研究も行うことも義務の一部であり、研究が学位を取得する。その場合の研究とは殆どの場合、基礎実験室研究を指すことは自明のことであった。医師の評価は、定量評価が困難な診療、教育ではなく、研究業績をもって行われる。その後、大学教授、講座医局のネットワークで勤務医就職、開業などの道に分かれた。厚生労働省や企業に入る者は少数であった。すなわち、多くの医学部卒業生の最初の道は殆ど一本道であったといってよい。

ところが2004年に導入された卒業研修必修化によって事態は大きく変わることとなった。最も顕著な現象は、医局に入らずに市中病院に研修先を選択し、その後大学になかなか戻ろうとしない医師が現れてきたことである（若手医師の約半数）。いよいよ、講座医局中心のsingle career pathからmultiple career pathが出現したわけである。最近の我々の調査では、大学に戻りたくない理由は様々だが、「自分の意思に反する研究をさせられる」というのが少なからずあった。（厚労科学研究2009、日本医事新報）今をときめく創薬研究も若手医師からそのように見られないことを祈るばかりである。逆に筆者らが驚いたのは、この調査の回答者の80%以上が、研究にも大きな関心を持っていることであった。ただし関心がある研究は、基礎実験研究よりもむしろ臨床研究であることも明らかになった。筆者は、臨

床医として腕を磨こうと市中病院を研修先に選んだ医師は、大学に残った医師同様、知的好奇心に富む者たちであり、しかも臨床現場でみている患者のアウトカムを少しでも改善したいという向上心に富む者たちであると確信する。もぜひ医学研究にも貢献してほしいものである。

#### 4. 臨床医が行う臨床研究とは？

では、臨床医が行う臨床研究はどうあるべきだろうか？ 臨床研究は、ともすると臨床試験 translational 研究同義とみなされがちだが、「動物実験と同じことを人間の献体を使って行う研究 (I)」と考えている方さえおられる」と臨床研究は広範な研究領域を包含している。例えば毎日の診療の中で思いつく素朴な疑問 (Clinical Question) を題材にした研究も立派な臨床研究である。この疑問を Research Question に構造化することによって、診療や政策に還元できる臨床研究を展開することも可能である。

筆者は臨床医が行う臨床研究を従来の研究の型による分類 (表 1) とは別に、臨床家が明らかにしたい Research Question に依拠して研究を大きく 4 つに分類することを提唱している。(表 2)

表 1 従来の臨床研究・疫学研究の分類：研究デザインの型

- |                           |
|---------------------------|
| I. 観察研究                   |
| 1. 記述的研究<br>症例報告や診療実態記述など |
| 2. 分析的研究                  |
| a. 横断研究                   |
| b. コホート研究                 |
| c. 症例対照研究                 |
| II. 介入研究                  |
| a. ランダム化比較試験              |
| b. 非ランダム化比較試験             |

表 2 臨床家のリサーチ・クエスチョンに依拠した臨床疫学研究の分類

- |                         |
|-------------------------|
| 1. 病気や診療の実態をしらべる研究      |
| 2. 要因とアウトカムとの関連性を分析する研究 |
| 3. 診断法の性能を評価する研究        |
| 4. 治療や予防法の効果を評価する研究     |

©Shunichi Fukuhara. 2011

#### 5. 臨床研究人材育成

人材育成を始めるのは、今からでも遅くない。いや、始めるしかないのである。

では、臨床研究の何をどうやって学習してもらうか、誰が、何をどうやって教えるか、についてのコンセンサスが得られていない。真剣な検討が必要とされる時期に入ったと言えよう。

京都大学で約 7 年前に開始したささやかな試み (MCR コース) を紹介する。http://www.mcrkyoto-u.jp、また筆者が約 10 年間継続してきた「臨床研究デザイン塾」(www.i-hope.jp) などの草の根的な活動を例にとりながら、解説したい。

万有財団のフェローシップは、臨床疫学、薬剤疫学、医療統計学の研究者育成を目的とした我が国で唯一の海外留学研究助成制度であり、我が国の臨床研究の発展に果たす貢献ははかりしれない。

#### キーワード：

医療のための科学、医師のキャリアパス、臨床研究リテラシー、臨床研究人材育成

#### 参考文献：

- 吉川弘之. 「人々のための科学へ」の創出を *Nature Interface*. 2001. No.1
- 井口潔 わが国近代医学の温故知新 - 病院医学と研究室医学の立場から, *日本医師会雑誌* 1997, 117 (6)
- 高鳥登志郎. わが国における臨床医学研究の現状と国際比較. *政策研ニュース*. 2008;25 (8)
- 福原俊一. 臨床研究者育成のための戦略とロードマップ 学術の動向 11 (8), 2006
- Fukuhara S, Kurokawa K: New Roles for Medical Schools in Cultivating Clinical Researchers. In: *Human Clinical Research*. 2<sup>nd</sup> ed. Medical and Scientific Publishing, Italy, 121-131, 1998
- 福原 俊一: 「エビデンスをつくる臨床研究者育成 - 新しいリサーチ・コミュニティの創生 -」 *医学教育* 2007;38 (2): 83-8.
- 横山葉子、三品浩基、松村理司、郡義明、名郷直樹、渡部一宏、福原俊一、臨床研究および臨床研究者養成のための教育への病院上層部の関心—病院 特性による比較 *医学教育* 2009;40: 333-40.
- 三品 浩基、横山 葉子、川上 浩司、福原 俊一: 「臨床医を対象とした臨床研究への関心および教育のあり方についての調査」 *医学教育* 2009;40: 105-112.
- 林野 泰明、福原 俊一: 「研修医の大学院進学希望は低くない」 *日本医事新報* 2009;4422: 70-4.
- 福原 俊一: 「リサーチ・クエスチョンの作り方」 *健康医療評価研究機構* 2010 ISBN: 978-4-903803-02-9
- 福原 俊一: 「医療疫学研究の新しい流れ」 *最新医学* 2011;66 (6): 116-118

# 放射線被ばくリスクの評価

久留米大学  
バイオ統計センター  
教授

柳川 堯

TAKASHI YANAGAWA

【経歴】 1963年九州大学理学部卒業、1966年九州大学大学院理学研究科修士課程修了、1966年大阪大学基礎工学部助手、1975年オーストラリアCSIRO 上席研究員、1977年米国立がん研究所客員研究員、1981年米国立環境健康科学研究所客員研究員、1982年UNC at Chapel Hill 準教授、1992年九州大学教授、2004年より現職

【専門】 バイオ統計学、環境化学物質のリスク評価

【趣味】 アウトドア（漕艇、山・畑仕事）

【E-mail】 yanagawa\_takashi@kurume-u.ac.jp

## 1. はじめに

標題にある「リスクの評価」は、国内の慣習に従えば「安全性の評価」を意味する。国内外のこの用語の違いは、例えば分数3/4を英語圏で3 over 4と3を先に読むのに対して国内で4分の3と4を先に読むような、単なる読み方の相違ではなく、根底にある科学的な考え方の相違に根差している。「リスクの評価」はできる。例えば、タバコを一日ひと箱服用する人が肺がん罹患する確率と非喫煙者が肺がん罹患する確率の比（相対リスク）は算出できる。しかしながら、「安全」は検証できない。統計学では、帰無仮説と対立仮説を立てて検定が行われる。検定では、帰無仮説が棄却できれば対立仮説が採択できるが、帰無仮説が棄却できないからといって帰無仮説を採択することは許されない。科学的論理をつきつめれば、そうなる。データから「リスク」の証明はできても「安全性」の証明はできない。

福島のがレキが安全か否か、という類の問題の立て方は間違っている。科学的に評価されたリスクに基づいて議論を重ね、政策を立て、あるいは行動すべきである。わが国では、安全性神話が席卷し、放射線被ばくリスク評価の研究がなおざりにされてきた。本小論では、図1のICRP（国際放射線防御委員会）2007勧告について、その背景、考え方に焦点をあてて私見を交えながら、放射線被ばくリスク評価の概要をレビューすることを目的とする。ただし、話題を拡散させないため、固形がん（白血病など造血系の癌を除くすべてのがん）発症リスクに焦点を絞り、放射線を低線量、長期間被ばくした場合の、固形がん発症の過剰相対リスク（ERR: Excess Relative Risk）に話題を限定する。

## 2. 安全基準設定に関する基本的な考え方

環境化学物質、食品添加剤、放射線被ばく等の

平常時の上限：1ミリSv/年間（自然界から受ける放射線や医療による放射線曝露を除く）  
：原発事故などの緊急時 20～100ミリSvの範囲で対策をとれ。

原発関連業務に従事する人：5年で100ミリSv/年（年間上限は50ミリSv）

図1 ICRP（国際放射線防御委員会）2007勧告

安全基準設定には、曝露線量を横軸、リスク（確率）を縦軸にとった、線量（用量）反応曲線とよばれる曲線（図2）が、次のように利用される。

まず、許容リスク（例えば、人口10万人について1人以内のがん発症なら、対象がもたらす利益と比べリスクは許容できるというレベル）を設定し、線量反応曲線を利用して、仮安全曝露量を逆算する。次に、人の個体差や反応曲線の不確実性を考慮して安全係数（例えば1/100）を定める。最後に、仮安全量に安全係数をかけて安全量と定める。

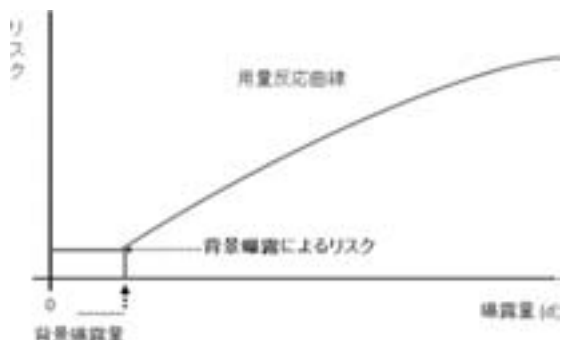


図2 線量反応曲線

### 2.1 補間に係わる批判

線量反応曲線は、疫学データや動物実験データから推定されるが、これらのデータからは、人口10万人に1人程度発がんを起こす曝露量の範囲の線量反応曲線は推定できない。低曝露量

の範囲は補間するしかない。多くの場合、直線で補間されるが、直線補間に関して、次のような批判がある。

- (a) 発がんはDNAの損傷による。DNAには、損傷に対する様々な修復機能があり、確認されている。つまり、被ばくと発がんの関係には、低線量域に閾値がある。このとき、直線補間するとリスクを過大評価する
- (b) 低線量の放射線被ばくは、むしろ身体によい(ラドン温泉など:放射線ホルミシス効果とよばれる)にもかかわらず、直線で補間するとリスクを過大評価してしまう。

## 2.2 直線補間の妥当性

安全性基準設定の目的は、多様な個体から構成されている地域住民全体を対象にして安全な曝露量を定めることである。個体レベルで一人ひとりに閾値があることは事実であろう。その閾値は一人ひとり異なることも事実であろう。この二つの事実を組み合わせると、閾値が個体ごとにバラツいている地域住民全体という集団には、閾値は存在しないことが数学的に証明できる。さらに、地域の中で最も感受性が高い人たちの安全性を確保するためには、直線補間が妥当である。疫学的視点と臨床的視点は、決定的に異なっていることに注意したい。

## 3. 放射線影響研究所の寿命調査(LSS)データからの広島・長崎被ばく者の固形がんERRの推定

### 3.1 がん発症超過相対リスク(Excess Relative Risk: ERR)

$P(d; z)$ を背景因子 $z$ をもつ個体が線量 $d$ シーベルトに被ばくした時、がんを発症する確率とする。このとき、がん発症超過相対リスク(ERR)を、次式で定義する。以下では、ERRをリスクの指標とする。

$$ERR = \frac{P(d; z) - P(0; z)}{P(0; z)}$$

例えば、 $ERR=0.055d$ のとき、背景因子 $z$ をもち $d=100$ ミリSvの放射線に被ばくした人が10万人にいたとすると、この中で放射線被ばくによ

って新たにがんを発症する人の数は10万人× $ERR=0.055 \times (1/10) = 550$ 人と評価できる。

### 3.2 寿命調査(LSS)データからの線量—ERR曲線の推定

個人被ばく線量が推定されている86,572人の広島・長崎の被爆者データをLSSデータという。このデータをがん登録データとリンケージして1958年-1998年のがん発症状況を調査。非被爆者を含めて総計105,427人(そのうち44,635人の被ばく線量は5ミリSv以上)から、都市(広島・長崎)、性、被ばく時年齢、到達年齢を調整して線量—ERR曲線の推定が行われた(LSS13)。推定された線量—ERR曲線は、被ばく時年齢に依存する。例えば、30歳で年間 $d$ シーベルト被ばくした人が70歳で固形がんを発症するERRは、 $ERR=0.47d$ であった。また、「30歳で年間 $d$ シーベルト被ばくした人の生涯発がんリスクのERRは $ERR=0.1d$ 」と推定されている。

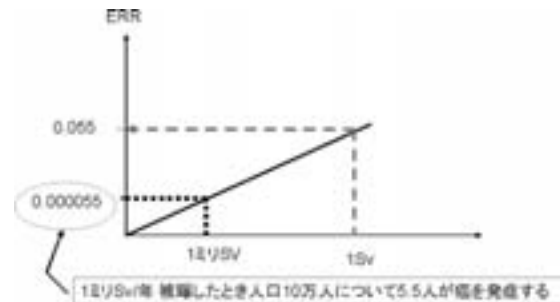


図3 ICRPの安全性基準

## 4. ICRPの安全性基準

ICRPは、次のような式から被ばくリスク値を算出している。

$$\begin{aligned} \text{放射線被ばくによる(生涯)リスク値} = \\ \text{線量} \times \text{リスク係数} \times \text{低線量・率補正} \\ \times \text{線質補正} \times \text{標的組織補正} \end{aligned}$$

ここで、線量= $d$ (単位Sv)、リスク係数=LSSデータから算出した生涯発がんリスク値(=0.1)、低線量・率補正=細胞レベルでの修復に対する補正線量・線量率効果係数(DDREF)、線質補正=放射線加重係数(WR)、標的組織補正:確率的影響の組織加重係数(WT)である。その結果ICRPは放射線被ばくによる(生涯)リスクを評価する、次の線量反応曲線をえた。



$$ERR=0.055d$$

ただし、線量  $d$  の測定単位は Sv である。ICRP は、この式から「公衆被曝の実効線量限度:1 ミリ Sv/年 (緊急時には 20 ~ 100 ミリ Sv/年)」の安全性基準を設定した (図 3)。これは図 3 より明らかのように、人口 10 万人について、被ばくによる固形がん発症が 5.5 人以下の増加 (緊急時は 110 人 ~ 550 人) なら、許容しようという発想である

## 5. 柳川のリスク評価

ICRP のリスク算出式は、広島・長崎の被ばく者 LSS データから算出したリスクを、国際的に調和・適用するため様々な補正を行っている。東京電力福島第一原子力発電所の事故によるリスク評価は、日本人から日本人のリスク評価であるから、LSS データから算出したリスク値を、そのまま補正なしに使うのが妥当と考える。その根拠の詳細は、次の様である。第一の根拠は、上述のように閾値は存在しない、つまり低線量・率補正は行う必要がない。第二に、LSS の固形がんリスクから、フクシマの固形がん発症リスクを評価するのであるから標的組織補正も不要。第三に、原子爆弾から放出される放射線と原子力発電所事故から放出される放射線とは質が違う (同じ強さの Sv でも、中性子の生物学的影響は、ガンマ線の 10 倍 ~ 20 倍といわれている)。したがって、もし線質の違いを数量的に把握できるのなら、補正した方がよい。しかし、今回の事故での主な線質はガンマ線と考えられるので、細かな違いを云々するよりも、ざっくりリスク評価を行う方がよい。何よりも、線質の違いが数量的に明らかでない場合、安全サイドに立ってリスクを評価するのがリスク評価の定石であることから線質補正もしない方が妥当である。以上より、私どもは、東京電力福島第一原子力発電所の事故による住民の放射線被ばくによる (生涯) リスク値は、次の式から評価するのが妥当であると主張したい。

$$ERR=0.1d$$

被ばくによる固形がん発症の増加が、人口 10 万人について 5.5 人以下なら、許容するという ICRP の発想をこの式に適用すれば、安全量は 0.55 ミリシーベルト / 年間となる。

## 6. 結語

我々は、かなり安全を重視した視点からリスクを評価したが、その結果見えてきたのは ICRP 勧

告の安全性基準「1 ミリ Sv/年間 (自然界から受ける放射線や医療による放射線被ばくを除く)」が、ほぼ妥当 (我々の基準の 2 倍弱程度) ということである。しかしながら、算出の基礎とされたのは、LSS データから推定された、30 歳で放射線に曝露された広島・長崎のヒバクシャが生涯に固形がんを発症する線量反応関係式であったことに注意を喚起したい。つまり、これは成人に対してのみ妥当と考えられる基準であって、子どもに対する基準ではない。子どもは、成人に対して放射線被ばくに対する感受性が高いといわれているが、その高さを数値的に推定できるデータがない。子供に対するリスク評価は、出来ていないのが現状である。

ところで 2011 年 10 月 27 日に、食品安全委員会が放射線物質を含む食品の健康影響について食品の安全基準を生涯 100 ミリ Sv (年間 1 ミリ Sv) とする答申を厚生労働省に提出した。新聞報道 (朝日新聞 10 月 28 日朝刊) によれば、子どものリスクを重視した基準と主張されている。

放射線物質を含む食品の摂取による被ばくは一般に内部被ばくといわれている。これに対して上述の ICRP の基準は、広く外部被ばくに対する基準と理解されている。しかしながら、基になったのは広島・長崎のヒバクシャデータである。ヒバクシャは、原爆投下後の過酷な環境の中で、外部被ばくだけでなく、ゆゆしい内部被ばくも経験していると考えるのが妥当であろう。いま、仮に ICRP の基準を外部被ばくと内部被ばくを合計した基準で、かつ外部被ばくと内部被ばくが固形がん発症に対して同等の責任をもつと考えて ICRP の基準を適用すると、内部被ばくに対する基準値は「0.5 ミリ Sv」になる。

食品安全委員会がどのようにして安全基準を算出したか明らかにされていないが、従来の食品添加物等の安全基準の設定には、データの不確実性を考慮して、安全係数 1/100 を掛けて算出 (あるいは、線量反応曲線の信頼区間を利用) するのが通例である。この安全係数を適用すると、放射線物質を含む食品の安全基準は「 $0.5 \times 1/100 = 0.005$  ミリ Sv/年」と算出される。内部被ばく単独に対する放射線を含む食品摂取の安全基準は、安全係数を適用したことから子どもも含めて、この程度の値がぎりぎりのところではないかと考える。

[参考文献]

Preston DL, Shimizu Y, et al.: Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13. Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. Radiation Research 2003; 160: 381-407

Preston DL, Ron E, et al.: Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. Radiation Research 2007; 168: 1-64

ICRP Publication 103: Recommendations of the ICRP: Annals of the ICRP Volume 37/2-4, ICRP, 2007.

放射線審議会基本部会 国際放射線防護委員会 (ICRP)  
2007年勧告 (Pub.103) の国内制度等への取入れに係る審議状況について—中間報告—平成 22 年 1 月  
[http://www.mext.go.jp/b\\_menu/shingi/housha/sonota/\\_icsFiles/afieldfile/2010/02/16/1290219\\_001.pdf](http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/housha/sonota/_icsFiles/afieldfile/2010/02/16/1290219_001.pdf)





# 研究成果報告

---

# ● Banyu Fellowship Program

## (臨床疫学／薬剤疫学／生物統計学) 交付者リスト

受賞年	分野	氏名	所属 (留学前)	留学先	所属・役職 (現在)
2003	生物統計学	宇野 一	北里大学大学院 薬学研究科 臨床統計部門	Department of Biostatistics, Harvard School of Public Health	Department of Biostatistics, Harvard School of Public Health, Research Scientist
	臨床疫学	後藤 雅史	京都大学大学院 医学研究科 臨床疫学	Clinical Effectiveness Concentration, Harvard School of Public Health	京都大学健康科学センター 講師
	薬剤疫学	藤巻 淑	群馬大学医学部 保健学科医療基礎学	Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health	辻堂クリニック 内科 院長
2004	薬剤疫学	大森 崇	京都大学大学院 社会健康医学系 医療統計学	Department of Epidemiology, University of North Carolina	同志社大学文化情報学部 准教授
	臨床疫学	寶澤 篤	東北大学大学院 医学系研究科 公衆衛生学	Division of Epidemiology, University of Minnesota	山形大学大学院 医学系研究科公衆衛生学講座 講師
	臨床疫学	山内 和志	東京医科歯科大学 医療管理学	Master of Public Health Program, Harvard School of Public Health	厚生労働省 医薬食品局食品安全部 企画情報課 国際食品室長
2005	臨床疫学	片岡 正子	京都大学大学院 医学研究科 放射線医学	Cambridge Breast Unit, Addenbrooke's Hospital, University of Cambridge	京都大学医学部附属病院 放射線診断科 特定病院助教
	臨床疫学	田中 栄一	東京女子医科大学 附属膠原病リウマチ 痛風センター	Division of Gastroenterology and Hepatology, Institute of Clinical Outcomes Research and Education (ICORE), Stanford University School of Medicine	東京女子医科大学附属 膠原病リウマチ痛風センター 講師
	生物統計学	西浦 博	広島大学大学院 保健学研究科	Institut für Medizinische Biometrie, der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen	School of Public Health, The University of Hong Kong, Assistant Professor
2006	生物統計学	川口 淳	久留米大学 バイオ統計センター	The University of North Carolina at Chapel Hill	久留米大学バイオ統計センター 講師
	臨床疫学	二宮 利治	九州大学大学院 医学研究院 環境医学	The George Institute for International Health, University of Sydney	九州大学病院 腎高血圧脳血管内科 助教

受賞年	分野	氏名	所属（留学前）	留学先	所属・役職（現在）
2007	臨床疫学	寺澤 晃彦	国立病院機構 名古屋医療センター	Center for Clinical Evidence Synthesis, The Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts-New England Medical Center	藤田保健衛生大学医学部内科 (七栗サナトリウム) 准教授
2008	臨床疫学	三品 浩基	京都大学大学院 医学研究科 社会健康医学	Department of Pediatrics, Division of General Pediatrics, University of California, San Francisco, School of Medicine	京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系医療疫学 研究員
	薬剤疫学	村上 義孝	滋賀医科大学 社会医学	Nutrition and Lifestyle Division, The George Institute for International Health, University of Sydney	滋賀医科大学社会医学講座 医療統計学部門 准教授
2009	臨床疫学	稲本 賢弘	名古屋大学大学院 医学系研究科 血液・腫瘍内科学	Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center	Fred Hutchinson Cancer Research Center, Postdoctoral Fellow
	臨床疫学	秦 淳	九州大学大学院 医学研究院 社会環境医学講座	Neurological & Mental Health Division, The George Institute for International Health, University of Sydney	The George Institute for Global Health, Visiting Research Fellow
2010	臨床疫学	菱田 朝陽	名古屋大学大学院 医学系研究科 予防医学/医学推計・ 判断学 教室	Department of Epidemiology, Gillings School of Global Public Health, University of North Carolina, Chapel Hill	Department of Epidemiology, Gillings School of Global Public Health, University of North Carolina, Chapel Hill
2012	生物統計学	大庭 幸治	北海道大学病院 高度先進医療 支援センター	Department of Biostatistics, Institut Curie / INSERM U900	
	臨床疫学	角館 直樹	京都大学大学院 医学研究科 社会健康医学系専攻 健康解析学講座 医療疫学分野	Stanford Prevention Research Center, Health Improvement Program, Stanford University School of Medicine	
	臨床疫学	河合 賢朗	東北大学大学院 医学系研究科 地域保健学	Public Health Sciences Division, Program in Epidemiology, Fred Hutchinson Cancer Research Center	

# リスク予測モデルの評価

宇野

HAJIME UNO

— Department of Biostatistics, Harvard School of Public Health, Research Scientist



[経歴] 1992年名古屋大学工学部 卒業  
1994年名古屋大学大学院工学研究科 修士課程修了  
1994年 武田薬品工業株式会社  
2003年 北里大学薬学部臨床統計部門 博士課程修了  
2003年 Harvard School of Public Health, Department of Biostatistics, Postdoctoral Fellow  
2006年 北里大学薬学部臨床統計部門 准教授  
2008年より現職  
[専門] 生存時間解析、予測モデル  
[趣味] なし  
[E-mail] huno@jimmy.harvard.edu

## 要約

予測モデルを利用した新規バイオマーカーの付加価値の総合的な評価方法、あるいは個人レベルでの付加価値の評価方法の開発、リスク予測モデルを利用した患者サブグループの特定方法の研究を行っている。現在、多くの疾患に対して、なんらかの予後予測モデルや発症予測モデルの構築が試みられている。それらは患者のリスクプロファイリング、治療方法の選択、スクリーニング計画などに利用されていることからわかるように、リスク予測モデルに関する臨床研究、方法論の研究は需要も高く、その社会的意義は大きい。

統計的なアプローチとして重視している点は2つ。1つは、リスク予測モデルは正しくないという前提、もう1つは、生存時間データを扱う場合に、スタディに特異的な打ち切り時間の分布に依存しない量を予測モデルの良さの指標として定義し、それらの推測方法の開発を行うことである。前者は、現実的に正しいモデルを導出することは不可能であること、後者は、リスク予測モデルは将来の患者さんに適用するため、その良さの指標が、たまたま手にしたデータセットの打ち切り時間の分布に依存すべきでないということから、方法論の開発の上で重要なポイントであると考えている。

この分野におけるこれまでの方法論の現時点での研究成果には、本報告の参考文献欄に記載した、Unoら(2007, 2011a, 2011b)がある。これらと関連して自身も参加した臨床研究として、Solomonら(2010)、McMurreyら(2011)、Skaliら(2011)などがある。

なお、Unoら(2007)は万有財団の支援による留学中に投稿まで完了したものである。また予測モデルの研究テーマとは独立するが、Unoら(2005)も留学中の成果である。あらためて財団のご支援に感謝したい。

## 研究内容

### 1) 研究の背景

臨床研究におけるリスク予測モデルの開発は、近年最も盛んな臨床研究分野の1つである。循環器領域でよく知られているフラミンガムスコア、TIMI スコアなど、リスクスコアは患者のリスクプロファイリング、治療方法、マネジメント戦略などに積極的に用いられており、さらに既存の予測モデルを改善するための研究も継続して行われている。遺伝子発現プロファイリング、遺伝子多型も含め、いわゆる新しいバイオマーカーの開発および、それらのリスク予測への応用はその典型であろう。この種の臨床研究に対して、計量科学者が寄与できる部分は非常に多い。

### 2) 問題

ここでは、ある疾患の予後予測に対するリスク予測モデルあるいは既知の予後予測因子のセットが存在しており、予測に用いようとする新しいバイオマーカーの良さを定量的評価方法に関する統計的な問題について考える。一般に、新しいバイオマーカーの測定に要する費用は比較的高価であることから、そのバイオマーカーを測ることにより、既存の比較的安価に得られる情報のみからのリスク予測をどれだけ改善するか、いわゆる、バイオマーカー測定の「付加価値」の定量的評価を行うことが合理的である。多くの場合、バイオマーカーを含まないモデルと含むモデルの2つモデルを用意し、それらの予測能力の差を定量的に評価する方法がとられる。

新しいバイオマーカーのリスク予測における付加価値を測る尺度については、L1 誤差、L2 誤差、C 統計量、その他 ROC に関連する指標、最近では Integrated Discrimination Improvement, Net Reclassification Improvement など、様々な尺度およびその統計的推測方法が提案されており、いずれも実際に臨床研究で使用されている。しかしながら、これらは解析集団全体における総合的な尺度であるということに注意したい。例えば、平均的には改善が全くみられない場合であっても、ある個人にとってはそのバイオマーカーの測定によりリスク予測が劇的に改善する場合もあるし、逆に、平均的には大きく改善することが示唆されたとしても、ある個人には測定の価値はない場合もある。残念ながら、提案されている総合的な尺度ではこれらの問題に答えることはできない。

### 3) 方法と結果

本研究の目的は、新しいバイオマーカーの個人レベルでの定量的な付加価値の評価方法の開発である。新しいバイオマーカーを含めて予測を行った場合と、含まないで予測を行った場合の2つの場合があることから、これらの差を個人レベルで評価することは合理的なアプローチであろう。

今、既存のモデル(旧モデル)により得られるリスクスコアを  $\hat{h}_1$ 、既存のモデルにバイオマーカーを加えることによって得られるモデル(新モデル)により得られるリスクスコアを  $\hat{h}_2$  としよう。図1に、イベント有無別の  $\hat{h}_1$  対  $\hat{h}_2 - \hat{h}_1$  の散布図を示す。打ち切りがない生存時間データを扱う場合には、それぞれの個人において、バイオマーカーを予測モデルに加えることにより、リスクスコアがどのように変化するかが概観できることから、図1は有用であろう。しかしながら、このような散布図は比較的情報量過多であり、実際的意思決定の役にはあまりたちそうにない。また、打ち切りが存在する場合には散布図そのものも誤った解釈へと導く危険もある。

この2つの具体的問題を解決するために提案した方法が図2である。図2では、図1の散布図を打ち切りの影響を Inverse censoring probability weight により調整すると同時に、平滑化により情報量を削減したものである。図2の下段の図は、旧モデルによるリスクスコアの周辺分布を表す。図2 (a) および (b) の実線部分は条件付き分布の中央値を、灰色の領域は第一から第



3 四分位点を表している。技術的詳細は Uno ら (2011b) を参照されたい。この例では、例えば、旧モデルによるリスクスコアが、例えば 0.1 など、非常に低い場合、新しいマーカーを予測モデルに加えたとしても、リスクスコアの変化は平均的にはほとんどないことが、逆に、例えば 0.4 以上と高い場合には、新モデルはより望ましいスコアを与えるだろうと期待される。

#### 4) 考察

新しいバイオマーカーが非常に高価で、財政的資源が限られている場合には、個人レベルでの付加価値の評価は、資源の最適な配分という観点から非常に重要な問題である。新規バイオマーカーの開発にあたり、総合的な付加価値の評価にとどまらず、一歩進んで、本報告で紹介したような方法を用いて、個人レベルの付加価値に関する情報を提供することは個々の事例において有用であろう。

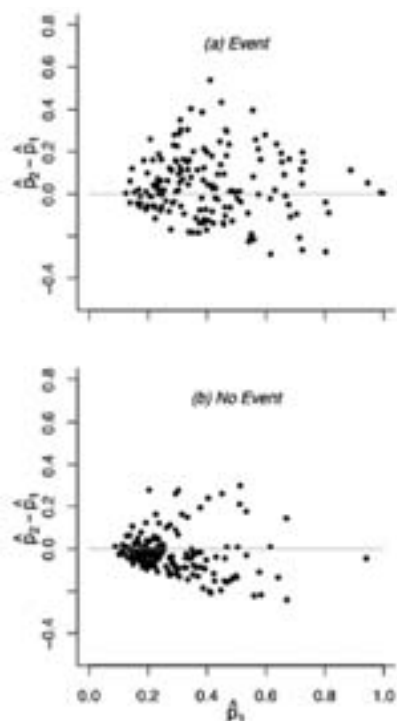


図1 イベント有無別のリスクスコア (旧モデル、 $\hat{p}_1$ ) とリスクスコアの差 (新旧、 $\hat{p}_2 - \hat{p}_1$ ) の散布図

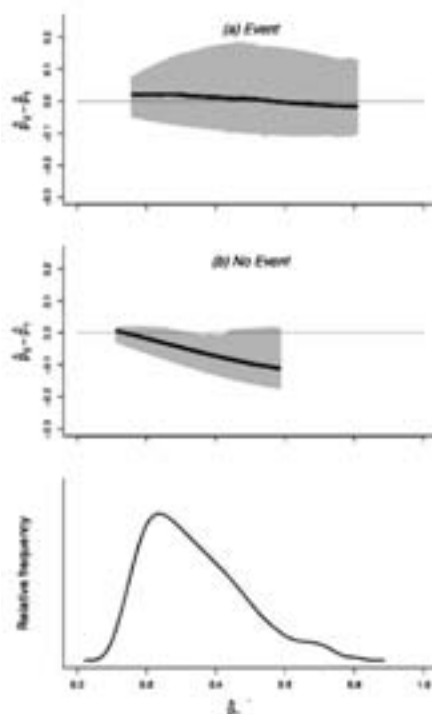


図2 イベント有無別の新旧リスクスコアの差 ( $\hat{p}_2 - \hat{p}_1$ ) の旧リスクスコア ( $\hat{p}_1$ ) による条件付き分布

### 参考文献

- Cai T, Tian L, Uno H, Solomon SD, Wei LJ. Calibrating Parametric Subject-Specific Risk Estimation, *Biometrika*, 2010; 97: 389-404.
- Li L, Evans S, Uno H, Wei LJ. Predicted Interval Plots (PIPS): A Graphical Tool for Data Monitoring of Clinical Trials, *Statistics in Biopharmaceutical Research*, 2009; 1(4): 348-355.
- McMurray JV, Uno H, Jarolim P, Desai AS, de Zeeuw D, Eckardt KU, Ivanovich P, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, Parfrey P, Parving HH, Toto RM, Solomon SD, Pfeffer MA. Predictors of fatal and non-fatal cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease and anaemia: an analysis of the Trial to Reduce cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT), *American Heart Journal*, 2011, in press.

- Skali H, Uno H, Levey AS, Stevens L, Pfeffer MA, Solomon SD. Prognostic Assessment of Kidney Function by the new CKD Epidemiology Collaboration equation vs. the MDRD study equation for Estimated Glomerular Filtration Rate. American Heart Journal, 2011, in press.
- Solomon SD, Uno H, Lewis E, Eckardt KW, Burdman EA, Cooper ME, de Zeeuw D, Ivanovich P, Levey AS, Parfrey P, Remuzzi G, Singh AK, Toto R, Huang F, Rossert J, McMurray JV, Pfeffer MA for the TREAT Investigators. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. The New England Journal of Medicine, 2010; 363 (12): 1146-55
- Uno H, Cai T, Tian L, Wei LJ. Evaluating prediction rules for t-year survivors with censored regression models. Journal of the American Statistical Association, 2007; 102: 527-537.
- Uno H, Cai T, Pencina MJ, D'Agostino RB, and Wei LJ. On The C-Statistics for Evaluating Overall Adequacy of Risk Prediction Procedures with Censored Survival Data, Statistics in Medicine, 2011a; 30: 1105-116
- Uno H, Cai T, Tian L, Wei LJ. Graphical Procedures for Evaluating Overall and Subject-Specific Incremental Values from New Predictors with Censored Event Time Data, Biometrics, 2011b, online ahead of print
- Uno H, Tian L, Wei LJ. The optimal confidence region for a random parameter. Biometrika, 2005; 92: 957-64.

## 留学中の思い出

### ハーバードスタイル？

留学してしばらくして、Prof. Weiと仕事する機会があった。振り返ると、それ以降は「忙しかった」という思い出がほぼ大半を占めている。

Wei先生の研究スタイルはかなりハードである。一旦プロジェクトが始まると止まらない。遅くとも翌日の朝までには課題についてなんらかの結果を出せてあたりまえ。徹夜も何回かあったと思う。オフィスにいるときは毎日部屋を訪ねてきて進捗確認。夜、週末、ホリデーは特に関係なく、何かあればすぐ電話がかかってくる。という調子である。

今思えば、よくそこまで自分のために時間と労力を使ってプッシュしてもらえたなど感謝するのみだが、当時はきついなという思いが半分、同時に、日本人は優秀で仕事の品質も高いというところをしっかりと見せておかなければという気持ちが半分、だったと思う。国外にいて、なんとなく日の丸を背負っているような変な誤解が働いていたのかもしれない。

本人曰く、翌朝まで待てないやり方のことを「ハーバードスタイル」というらしい。4年くらい前までは、ずっと冗談だと思っていた。

その後、ハーバードメディカルの先生たちと共同研究をはじめ、こんなメールがよくくる。「今日の午後4時までに結果をまとめて送って欲しい。週末に共著者回覧して週明けには投稿する」「今から24時間以内にレフェリーコメントへのレスポンスを返すのでドラフトを送ってくれ」。確かに、ここにはハーバードスタイル(?)の人が多いのかもしれない。



留学中写真

# 臨床背景データ及び冠動脈造影所見を基にした冠動脈血行再建術後のリスクの層別化

(Risk stratification of coronary revascularization patients by using clinical and angiographic data)

後藤 雅史 京都大学健康科学センター 講師  
MASASHI GOTO



【経歴】 1991年 香川医科大学医学部医学科卒業、2000年 京都大学大学院医学研究科博士課程入学、'03年 Harvard School of Public Health 留学、'04年 Texas University Department of Health Information Sciences 研究員、'05年 京都大学保健管理センター 助手、'09年 同講師（現職 [ '11年「保健管理センター」から「健康科学センター」に名称変更 ] ）

【専門】 内科、疫学

【趣味】 読書、音楽鑑賞、散歩、妻との雑談

【E-mail】 goto@msa.biglobe.ne.jp

## 要約

【目的】 冠動脈多枝病変にて血行再建術を行った患者に関して、冠動脈造影所見を考慮した、臨床医療現場で使いやすい中期的予後予測モデルを作成すること。

【方法】 テキサス心臓病センターに通院する患者データベースを用いて決定樹分析を行った。アウトカムは血行再建術後3年間の全死亡であり、治療前の臨床背景データ及び冠動脈造影所見を予測因子とした。あらかじめ無作為に抽出したテストデータセットにてモデルの妥当性を評価した。また決定樹モデルの予測能を多変量ロジスティック回帰モデルと比較検討した。

【結果】 合計3387人のデータを解析した。うっ血性心不全の既往、左回旋枝近位部病変、年齢、腎機能の4つの因子にて、3年間の死亡割合が36.2%から2.3%の5つのリスク群に患者を分類することができた。決定樹モデルのROC曲線下面積はデリベーションデータセット、テストデータセットでそれぞれ0.73 (95%CI 0.70~0.76)、0.68 (95%CI 0.61~0.75) であり、より複雑なロジスティック回帰モデルと大きな差は認めなかった。

【結論】 4つの因子を用いて、冠動脈血行再建術から3年以内の死亡リスクによって患者を適切に層別化することができた。このモデルは視覚的・直感的に容易に理解可能であり、臨床的に有用であると考えられる。

## 研究内容

### 【まえがき】

冠動脈血行再建術（冠動脈バイパス術 [coronary artery bypass grafting; CABG] あるいは経皮的冠動脈形成術 [percutaneous coronary intervention; PCI]）後の予後を予測する因子について、これまでさまざまな研究が行われてきた。しかしこれまで提示されてきた予後予測モデルは全て多変量回帰分析の結果に基づいており、リスクの評価には複雑なスコアの計

算等を必要とすることから、臨床医療の実践現場で使用しづらいことは否めない。また介入前の冠動脈造影所見を予測因子として考慮している研究はほとんどない。

多枝病変にて冠動脈血行再建術を行った患者に関して、冠動脈造影所見を考慮した、臨床医療現場で使いやすい中期的予後予測モデルを作成することが本研究の目的である。

【方法】

テキサス心臓病センターに通院する 15 万人以上の患者データに基づくデータベース (Texas Heart Institute Research Database; THIRDBase) を用いた。

包含基準は 1995 年から 99 年にかけて、多枝病変あるいは左前下行枝近位部の病変に対して冠動脈血行再建術 (CABG あるいは PCI) を行った患者である。除外基準は血行再建術の 72 時間以内に急性心筋梗塞を発症していた患者、心原性ショック状態だった患者、左冠動脈主幹部病変を有する患者、テキサス州以外に在住している患者である。

表 1 に示す 18 の臨床背景データと 7 つの冠動脈造影所見 (狭窄部位) を予測因子とした。エンドポイントは血行再建術から 3 年以内の全死亡である。生存の有無の確認はテキサス州の死亡統計と郵便や外来通院情報によった。

統計解析方法

患者の予後を視覚的・直感的に容易に理解可能なモデルを作成するために決定樹分析を行った [1, 2]。

患者を無作為にトレーニングデータセット (45%)、バリデーションデータセット (35%)、テストデータセット (20%) の 3 群に分けた。トレーニングデータセットを用いて、モデル全体のジニ係数が最大となる変数を選択し患者を 2 群に分割することを繰り返し、モデルを作成する。2 分割が一回行われる毎に、バリデーションデータセットにおいてモデルのジニ係数を算出してオーバーフィッティングを評価する。バリデーションデータセットでは、ある時点以上分割を繰り返すと、ジニ係数が上昇せずむしろ低下する。その時点でモデルはオーバーフィッティングしていると考え、決定樹モデルの 2 分割が停止される。統計ソフト (SAS Enterprise Miner) ではそこまでの手順は自動で行われる。本研究ではトレーニングデータセットとバリデーションデータセットを合わせてデリバションデータセットと呼ぶ。

デリバションデータセットを使って作成された予測モデルを、テストデータセットに当てはめ妥当性の評価を行った。また多変量ロジスティック回帰分析を行い、その ROC 曲線下面積を決定樹モデルと比較した。

さらに、決定樹分析において提示された新たな仮説 (心不全を有する患者においては左回旋枝近位部病変が予後に大きく影響を与える) を検証するため、同じ包含 / 除外基準を満たし、うっ血性心不全の既往を有する患者 798 人について、Cox 比例ハザードモデルを用いて全死亡をアウトカムとした解析を行った。

全ての検定は両側検定で行い、 $P < 0.05$  を統計学的に有意とした。統計解析ソフトは STATA 10.1 (STATA Corporation, College Station, TX, USA) と SAS Enterprise Miner 5.0 (SAS institute, Cary, NC, USA) を用いた。

【結果】

合計 3387 人のデータが解析された。2707 人がデリバションデータセットに、680 人がテストデータセットにそれぞれ割り当てられた。これらのデータセットに含まれる患者の年齢、性別、

表 1. 治療前の背景因子および冠動脈造影所見

	Derivation dataset (n = 2,707)	Test dataset (n = 680)
3年以内の死亡	222 (8.2)	57 (8.4)
退院前あるいは早期(30日以内)死亡	45 (1.7)	11 (1.6)
臨床背景データ		
年齢, 平均 (標準偏差), 才	624 (10.9)	625 (10.8)
女性	725 (26.8)	170 (25.0)
人種		
白人	2,055 (76.8)	512 (76.0)
アフリカ系	199 (7.4)	53 (7.9)
ヒスパニック	247 (9.2)	63 (9.4)
アジア系	26 (1.0)	8 (1.2)
その他	149 (5.6)	38 (5.6)
冠動脈バイパス術	1,746 (64.5)	437 (64.3)
緊急血行再建術	177 (6.5)	56 (8.2)
入院時 NYHA IV 度	383 (14.2)	102 (15.0)
弁膜症	78 (2.9)	22 (3.2)
腎障害 (血清クレアチニン値 >20 mg/dL)	258 (9.5)	66 (9.7)
慢性閉塞性肺疾患	620 (22.9)	157 (23.1)
脳血管障害の既往	127 (4.7)	46 (6.8)
肥満	530 (19.6)	142 (20.9)
冠動脈疾患の家族歴	1,126 (41.6)	302 (44.4)
脂質異常症	1,542 (57.0)	363 (53.4)
高血圧	1,850 (68.3)	485 (71.3)
心不全の既往	294 (10.9)	73 (10.7)
末梢血管障害	435 (16.1)	104 (15.3)
糖尿病	819 (30.3)	207 (30.4)
喫煙	1,465 (54.1)	357 (52.5)
冠動脈造影所見		
病変枝数		
1 枝病変 (左前下行枝近位部)	343 (12.7)	70 (10.3)
2 枝病変	884 (32.7)	244 (35.9)
3 枝病変	1,480 (54.7)	366 (53.8)
狭窄部位 (≥50%)		
右冠動脈近位部	1,073 (39.6)	254 (37.4)
右冠動脈中間部	1,043 (38.5)	239 (35.2)
左前下行枝近位部	1,443 (53.3)	333 (49.0)
左前下行枝中間部	1,308 (48.3)	350 (51.5)
左回旋枝近位部	655 (24.2)	145 (21.3)
左回旋枝本幹	710 (26.2)	188 (27.7)

数字は特記されていなければ人数(パーセント)を表す

動脈硬化危険因子、冠動脈造影所見などは似通ったものであった（表1）。

図1に冠動脈血行再建術から3年以内の死亡を予測する決定樹モデルを示す。うっ血性心不全の既往、左回旋枝近位部病変、年齢、腎機能の4つの因子にて高リスク群、中等度リスク群1、中等度リスク群2、中等度リスク群3、低リスク群の5つのリスク群に分類することができた。

デリベーションデータセットにおいて3年間の死亡割合は高リスク群、中等度リスク群1、2、3、低リスク群でそれぞれ36.2% (34/94)、17.5% (35/200)、11.1% (109/979)、12.2% (14/115)、2.3% (30/1319) だった。テストデータセットにおいてはそれぞれ30.0% (6/20)、17.0% (9/53)、10.9% (28/258)、8.0% (2/25)、3.7% (12/324) だった。高リスク群、中等度リスク群（1～3群をまとめたもの）、低リスク群のそれぞれの群間で、3年間の全死亡に関するオッズ比は有意であった（表2）。

多変量ロジスティック回帰分析では、3年間の死亡を予測する有意な因子として13因子が抽出された（表3）。決定樹モデルのROC曲線下面積はデリベーションデータセット、テストデータセットでそれぞれ0.73 (95% CI 0.70～0.76)、0.68 (95% CI 0.61～0.75) であり、より複雑なロジスティック回帰モデルの0.78 (95% CI 0.75～0.82)、0.76 (95% CI 0.69～0.82) とそれほど大きな差は認めなかった。

決定樹分析の結果、心不全の既往を有する患者において左回旋枝近位部病変が予後に大きな影響を与えることが示唆された。その仮説を検証するために、心不全を有する798人の患者を対象に全死亡をアウトカムとしてCox回帰分析を行った。結果、左回旋枝近位部病変を有する患者は、他の有意な因子を調整してもやはり高い死亡率を有していた（ハザード比1.46 [95% CI 1.04～2.03]）。

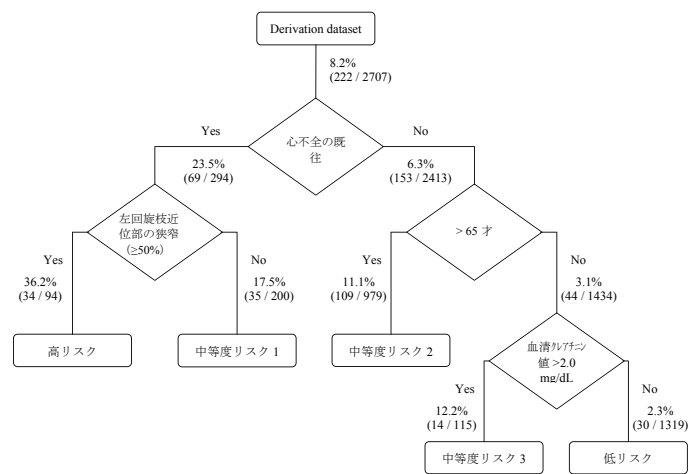


図1 冠動脈血行再建術後3年間の死亡を予測する決定樹モデル

表2. 各リスクグループ間の3年間の全死亡に関するオッズ比

	Derivation dataset	Test dataset
	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)
低リスク群 vs		
中等度リスク群	6.0 (4.0-8.9)	3.4 (1.8-6.6)
高リスク群	24.3 (14.0-42.4)	11.1 (3.6-34.0)
中等度リスク群 vs		
高リスク群	4.1 (2.6-6.4)	3.3 (1.2-9.0)

表3. 多変量ロジスティック回帰分析の結果

	オッズ比	95% CI
血清クレアチニン値 >2.0 mg/dL	4.0	2.2-7.1
年齢 >65 才	3.3	2.3-4.8
心不全の既往	2.4	1.7-3.4
脳血管障害の既往	1.7	1.1-2.9
慢性閉塞性肺疾患	1.6	1.2-2.2
末梢血管障害	1.6	1.1-2.2
入院時 NYHA IV 度	1.5	1.1-2.2
糖尿病	1.5	1.1-2.1
左回旋枝近位部病変	1.5	1.1-2.0
3 枝病変	1.4	1.0-2.0
女性	1.4	1.0-1.9
冠動脈疾患の家族歴	0.6	0.5-0.9
腎不全と年齢の交互作用	0.4	0.2-0.8

【考察】

冠動脈血行再建術後の予後を予測する目的で、治療前の臨床背景データのみならず冠動脈造影の結果を変数として決定樹モデルを作成した研究はこれまで存在しない。そういう意味で我々の研究は斬新であると言える。また心不全を有する患者においては、左回旋枝近位部の病変の有無が重要であるという新たな知見を得ることができた。

左回旋枝病変はこれまで、冠動脈バイパス術後の長期的な予後との関連をいくつかの研究で指摘されてはいるが、総じて左前下行枝病変ほど重要視はされてこなかった。左回旋枝が血行再建術後の予後と関連する理由としては、CABG、PCIともに手技の困難さが考えられる [3-5]。

決定樹分析はデータマイニングのツールの一つとして開発された。今回は従来の疫学的解析手法と融合させて予測モデルを作成することに重点を置いたが、大量のデータから新たな仮説を生み出すという観点からも、既に確立された手法との併用が進められるべきであると考えられる。

我々の予後予測モデルは冠動脈血行再建術から3年以内の死亡リスクによって患者を適切に層別化することができるものである。このモデルは視覚的・直感的に容易に理解可能であり、臨床的に有用であると考えられる。



## 参考文献

1. Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ. Classification and regression trees. Belmont, Calif: Wadsworth International Group; 1984.
2. Quinlan JR. Induction of decision trees. Machine Learning 1986; 1: 81.
3. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. Ann Thorac Surg 2004; 77: 93-101.
4. Goldman S, Zadina K, Moritz T, Ovitt T, Sethi G, Copeland JG, et al. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 2149-56.
5. Yip HK, Wu CJ, Fu M, Yeh KH, Yu TH, Hung WC, et al. Clinical features and outcome of patients with direct percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction resulting from left circumflex artery occlusion. Chest 2002; 122: 2068-74.

## 留学中の思い出

### 大リーグ観戦に興じた1年半

私は2003年6月から04年7月までボストンに、04年8月から05年3月まではヒューストンに滞在しました。幼い頃から野球好きの私にとって、留学中の思い出として一番に印象に残っているのは、やはり何とんでも大リーグ観戦でしょう。ボストンにもヒューストンにもそれぞれレッドソックス、アストロズという球団がありました。特にレッドソックスのファンは熱狂的でした。英語が苦手な私でも、野球に関することとなるとスノッピーと言われるポストニアンとも気軽に話すことができたのは不思議です。

アメリカに渡った当初、ボストンでレッドソックスがイチロー選手のいるマリナーズと4連戦を行いました。何と私はその4戦全てをフェンウェイ・パークで観戦しました。これは野球観戦に限ったことではないのですが、アメリカでは日本と違って大人が楽しめる娯楽の存在をととても身近に感じました。野球観戦もチケット代は安いし、球場へのアクセス

もよく、日本ほど混んでおりませんので、比較的気軽に楽しむことができます。球場はご存じのようにグラウンドとスタンドを隔てるフェンスが低く、選手を間近に見ることができます。まだ現役だった野茂選手、佐々木選手、長谷川選手が目の前で投球練習をしているのを見て感動しました。ただひとつ残念だったのは、レッドソックスの86年ぶりのワールドシリーズ制覇を、ボストンで見届けることができなかったことです。あと数カ月長くボストンに滞在していれば…。



ヒューストン・アストロズの本拠地 ミニッツ・メイド・パーク



# 市販後の医薬品に関するシグナルの検出に関して

**大森 崇** 同志社大学文化情報学部 准教授  
TAKASHI OMORI

**【経 歴】** 1996年 東京理科大学工学研究科修了、1999年 東京理科大学工学研究科博士後期課程修了、1999年 東京理科大学工学部第一部経営工学科助手、2000年 厚生労働省国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター審査官、2003年 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療統計学分野助教授（2007年 同准教授）、2010年同志社大学文化情報学部准教授

**【専 門】** 生物統計学、データサイエンス

**【趣 味】** 音楽鑑賞

**【E-mail】** tomori@mail.doshisha.ac.jp



## 要 約

規制当局は製造販売後の医薬品の安全性情報を蓄積するように努めている。そして有害事象の自発報告を集め、評価することが行われている。近年、自発報告に記録されたさまざまな薬剤と生じた有害事象により構築される巨大なデータベースから、特定の薬剤と特定の有害事象の関連が強いものを探索するシグナル検出と呼ばれる方法が注目され、実用されるようになってきている。

シグナル検出の基本的な原理は、データベースに蓄積された報告数を、特定の薬剤とそれ以外の薬剤、特定の有害事象とそれ以外の有害事象に分けることで構成される $2 \times 2$ 分割表の各セルの頻度を用いて計算される関連の指標の値が大きいことでシグナルと判断するというものである。このようなシグナルの検出は、安全性の管理という事に関して定常的な監視のために用いられるべきものであるので、懸念があればできるだけ早期に検出すべきであろう。特に、有害事象が重篤な場合には、その点が重要になる。そこで、重篤な有害事象だという情報を用いて、有害事象が重篤な場合にはより早く検出できるような方法として、ベイズ流に関連を構築し、事前分布のパラメータを変えることにより、検出の早さを調整できるようにした。提案する方法と既存の方法の比較をシミュレーションにより検討を行った結果、重篤な場合には早く検出はできるが、誤って検出する確率の制御が課題となった。ここでは、この課題を解決するための方針を考察した。また、ほとんどすべてのシグナル検出の方法は医薬品と有害事象の2元表を $2 \times 2$ 分割表にまとめ関連を検出するが、そうではなく2元表を図示する探索的なアプローチの可能性を考察した。このアプローチでは、同一の薬剤に対して、副作用間の関係を知ることが期待される。

## 研究内容

### 背景と目的

ひとつの医薬品が製造販売承認されるまでには、品質、有効性、安全性に関する数多くの種類のデータが得られ、それらの評価がなされる。しかし、承認される時点での安全性に関する情報は現実の使用実態を考えると極めて限定されたものである。このため、規制当局は製造販売後の安全性情報を蓄積するように努めている。このような安全性情報の蓄積の方法の一つに副作用・感染症報告制度がある。これは医療現場において、医薬品を使用に伴い生じた有害事象の報告を規制当局が集め、評価するというものである。従来、このような報告の評価は手作業で行われてきたが、報告数の増加に伴い評価を行うことへの困難が生じてきた。そこで、自発報告に記録されたさまざまな薬剤と生じた有害事象により構築される巨大なデータベースから、特定の薬剤と特定の有害事象の関連が強いものを探索するシグナル検出と呼ばれる方法が注目され、実用されるようになってきている。

現在までにシグナル検出のためのさまざまな手法が提案され、実用化されている（例えば、渡邊裕之ら（2004））。その基本的な原理は、データベースに蓄積された報告数を、特定の薬剤とそれ以外の薬剤、特定の有害事象とそれ以外の有害事象に分けることで構成される $2 \times 2$ 分割表の各セルの頻度を用いて計算される関連の指標の値が大きいことでシグナルと判断するというものである。

重要なことは、こうした自発報告データベースから検出されるシグナルはあくまでもシグナルであり、それをもって該当する医薬品に特定の有害事象が発生すると結論付けることはできないことである。安全性の評価を行うためには、適切な観察研究などの研究を必要とする。

本稿では、このシグナル検出の方法論に関して、現在筆者が注目している次の2つの点、すなわち、(1) 関連の指標の計算を統計的な処理に頼る点で失われる検出の早さ、(2) 関連の指標を計算するために構成される $2 \times 2$ 分割表が適切かどうか、について論じる。

### 状態監視としてのシグナル検出

製造販売された後の医薬品の適正な使用方法を確立することを目的に、わが国では再審査精度および安全性定期報告、再評価ならびに副作用・感染症報告制度から構成される Post-Marketing Surveillance (PMS) の制度が導入されている。再審査制度および安全性定期報告では、新医薬品等について製造販売承認後、使用成績などに関する調査を行い、有効性および安全性について再確認する。再評価制度は、すでに承認された医薬品について品質、有効性、安全性を見直す制度である。副作用・感染症制度は、企業報告制度、WHO 国際モニタリング制度などを含んでいる。企業報告制度では、企業は医薬品による有害事象を知ってから早期に報告をしなくてはならない。再審査精度および安全性定期報告と再評価に関してはある計画された時点で該当する医薬品の評価することにより医薬品を監視する方法といえる。一方、副作用・感染症報告制度は、安全性が懸念されるような事態が生じた時点で問題が把握できる制度であるので、市場の医薬品の状態を監視するという側面がある。自発報告は副作用・感染症報告制度として集められるので、シグナル検出は状態監視のための方法論であろう。状態監視の視点からは、何かしらの懸念に対して、より早い対応が取れることが必要となる。

Szarfman ら (2002) は、米国の Food and Drug Administration (FDA) の自発報告のデータベースを用いてシグナル検出の方法と過去に行われていた方法との比較を行った。この結果、過去の方法の判断に比べ、シグナル検出の方法ではすみやかに検出できることが多かった。一方、シグナル検出の方が過去の方法に比べて遅かった有害事象もあり、それらの多くは重篤な有害事象であった。これはおそらくシグナル検出の方法が精度よく安定した推定値を得るためにそれなりのデータの量が必要となることに起因していると考えられる。しかし、安定した検出という理由から多くの報告数を求めることは、重篤な有害事象のように報告数が少なくても早期に行動をとらなくてはならないような場合には適していないであろう。筆者はシグナルを検出するために構成

される $2 \times 2$ 分割表の有害事象が重篤か否かという情報を加えた場合に、すみやかに検出する方法論の構築に取り組んだ(大森(2007))。それは関連の指標をベイズ流に構成し、事前分布のパラメータを該当する副作用が重篤か否かによって変えるというものである。この方法では、重篤な有害事象の場合により検出しやすいように事前分布のパラメータを設定し、重篤ではない有害事象についての事前分布は無情報事前分布として従来の方法と同様にシグナルを検出できる。シミュレーションによりこの方法と従来の方法とを評価した結果は、重篤の有害事象の場合には、誤って検出する確率は予想通り増加したが、より少ない報告数で検出が可能となった。この検討で事前分布のパラメータの値をどのように決めるべきであるかというのは明確にはでなかったことと、誤って判定する確率をどの程度に抑えるか、それをどのようにそれを制御するかは課題として残ったが、状態監視という視点でシグナル検出の速さを方法論の性能評価に含めるべきであろう。

Goold(2007)は、False Discovery Rateの大きさでシグナル検出の指標を組み込むことを検討している。そこでは、Storey(2002)が提案したpFDRを用いている。このような考え方を組み込むことが誤って検出する確率を制御するための方法論として必要であるかもしれない。

## 2×2分割表にまとめるべきか

前述したように、シグナルは、特定の薬剤か否かと、特定の有害事象か否かの $2 \times 2$ 分割表にまとめられた頻度について、何かしらの関連の指標の値がある閾値を超えることで判定される。薬剤と有害事象が変われば別の $2 \times 2$ 分割表が作成され、再び関連の指標が計算されることになる。こうした操作が繰り返され、実際には複数のシグナルが検出されることになる。はたしてそれをどのように捕らえるべきだろうか。もちろん関連の大きさに並べれば、関連の強さの順にすることは可能である。しかし、それ以上の情報は得られないであろう。この限界を克服するために、最近筆者はシグナル検出の方法論として別の可能性についての検討の準備を始めている。以下ではその考えを示す。そもそもシグナル検出の指標は、 $2 \times 2$ 分割表から得られる関連の指標となっている。しかし、もとになっているのは、医薬品と有害事象からなる巨大な2元表であり、多くのセルが0となるものである。この2元表上で、特定の医薬品と特定の有害事象の距離のようなものを測ることで、その距離の近いものをシグナルとみなすことができないうだろうか。2元表の2つの変数について、次元縮小と関連を図示する多変量解析の方法の一つに対応分析がある。対応分析は2元表の探索的な解析を行うものであり、2元表の2つの変数の個々のカテゴリーを、2軸上に布置する。これにより、同一の平面上に、複数の医薬品名と複数の有害事象を布置することができるであろう。その際、2元表の行と列の点の距離が定義できるように軸を決めれば、医薬品と有害事象の関連が強い組み合わせは、近くに布置されるであろう。この検討はこれから行うことになるが、そうした図に期待されることは、特定の医薬品に対する複数の有害事象の関係である。いくつかの有害事象間には関係があると思われるが、 $2 \times 2$ 分割表にまとめてしまうとそれらはみられなくなってしまうのである。

## おわりに

シグナル検出は、特定の医薬品が未知の有害事象を生じる可能性がある場合に、速やかに次に行われる安全性評価の詳細な検討のための仮説を与えることであろう。そのための方法論は、より探索的に行われてよいであろう。過度のシグナルは過剰な情報をもたらすことになり、その結果としてかえって上記の目的を逸するかもしれないという懸念から、シグナルを絞り込むことが必要だということは理解できる。しかし、多くの研究者がカットオフ値をどのように定めるかに注意を向けすぎているのではないだろうか。発展してきた方法論が現実の意味で役に立つのは、状態監視という目的に利用されることがより意識されることと、医薬品と有害事象の関係の図示がなされることが必要であると考えられる。

## 参考文献

- Gould, A. L. (2007) . Accounting for multiplicity in the evaluation of “signals” obtained by data mining from spontaneous report adverse event databases. *Biometrical Journal* 49, 151-165.
- Szarfman, A., Machado, S. G. and O'Neill R. T. (2002) . Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database. *Drug Safety* 25, 381-392.
- Storey, J. D. (2002) . The positive false discovery rate: A Bayesian interpretation and the q-value. *The Annals of Statistics* 31, 2013-2035.
- 大森崇 (2007) 重篤な有害事象を速く検出するためのシグナル検出法の検討、*日本統計学会誌* 36, 195-204.
- 渡邊裕之、松下泰之、渡辺篤、前田敏郎、温井一彦、小川嘉正、澤淳悟、前田博 (2004) . 重要な安全性情報を早期に検出する仕組み、*計量生物学* , 25, 37-60.

## 留学中の思い出

### バスケットボールの優勝の日

私は、2004年9月1日から1年間ノースカロライナ大学の Harry A. Guess 教授のもとで薬剤疫学の研究を行わせていただきました。医薬品の承認審査を経験したため、市場における医薬品の安全性に興味があり、薬剤疫学という学問に関心があつたためです。

Guess 先生は、気さくな先生で、私が考えていることについて興味をもって聞いてくださいました。お子さんが二人とも娘さんだったためだったのか、一人で暮らしている私を気遣ってのことなのか、週末にはよく大学チームのフットボールやバスケットボールの試合に連れて行ってくださいました。大学はチャペルヒルという街にありますが、この街は大学以外何もないところです。ノースカロライナ大学のチームカラーは水色で、試合になると街のみな水色の T シャツを着て応援に行くのです。

幸いなことに、この年の大学のバスケットボールのチームはとて強く、私が連れて行ってもらった試合はすべてノースカロライナ大学が勝ちました。そして、なんとその年は優勝したのです。ベスト 16 あたり

から盛り上がっていた街は、優勝した瞬間に大変なことになりました。今まで体験したことがない喚起に街が包まれたのです。自動車のクラクションがあちこちで鳴り響きました。誰もがみな本能に従う動物のように、何も無い夜の街に繰り出し、自分たちの街に誇りを感じ、酔いしれました。

あの日唯一残念だったのは、あれほど街を愛し、大学を愛していた Guess 先生と一緒にいれなかったことです。本来なら一緒に決勝戦をテレビで見れていたことでしょう。しかし、先生はその数ヶ月前に手術不可能な肺癌が見つかり、放射線と薬物による治療を行っていたため、安静にしていなくてはいけませんでした。

私の帰国後すぐに先生は永眠されました。つまり、私はぎりぎり Guess 先生の教え子の一人になれたのです。先生と過ごした一年間は、私の人生の中で特別で大切な時間となりました。万有財団 Fellowship の援助がなければ、先生とお会いすることはかなわなかったと思います。このような機会を与えてくださったことに心より感謝しております。

## 循環器疾患の疫学、要介護危険因子の解明

**寶澤 篤** 山形大学大学院医学系研究科公衆衛生学講座 講師  
ATSUSHI HOZAWA

[経歴] 1996年東北大学医学部 卒業、2002年東北大学大学院医学系研究科 卒業、2002年より日本学術振興会特別研究員、2004年よりミネソタ大学客員研究員、2006年より滋賀医科大学福祉保健医学部門特任助教、2008年より東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野助教、2010年より山形大学大学院医学系研究科公衆衛生学講座助教 2010年11月より講師

[専門] 循環器疾患の疫学、要介護発生要因に関する疫学

[趣味] サッカー観戦、草野球

[E-mail] hozawa-thk@umin.ac.jp



### 要約

これまで主に①循環器疾患のコホートデータの分析による人口寄与危険度割合の算出②診察室外の血圧データを用いた観察・介入研究③高齢者の総合機能評価の断面分析と追跡による要介護認定危険因子の同定、を中心に研究を実施して参りました。①の循環器疾患のコホートデータの分析では、高血圧・喫煙等循環器疾患の危険因子が循環器疾患発生・死亡の大半を説明するという報告を行っております。また②のテーマでは主に家庭血圧を用いて、家庭血圧の臨床意義を解明するのみならず、公衆衛生学上の大きな問題である、健診未受診、健診受診後の治療行動への変容、受診後の管理状況の改善につなげることを目的としています。③の高齢者の総合機能評価の断面分析と追跡による要介護認定危険因子の同定では、うつ・低栄養等の良く知られた要介護認定の危険因子のリスクの大きさを確認するのみならず、近年注目されている心不全の指標である NT-pro BNP やアディポネクチンが高齢者の要介護認定・死亡に与える影響についても解明して参りました。

現在は山形大学がグローバル COE プログラムの一環として行っている分子疫学コホート研究の設立に携わっております。平成 23 年 10 月末現在、約 8,000 人のご協力を頂いております。研究への参加率も特定健診受診者の約 75%と極めて高く、順調に進捗しております。これらのコホート研究を通じた環境・遺伝両面からの疾病発症リスクの解明にさらに力を注いでいきたいと考えております。



## 研究内容

これまで主に①循環器疾患のコホートデータの分析による人口寄与危険度割合の算出②診察室外の血圧データを用いた観察・介入研究③高齢者の総合機能評価の断面分析と追跡による要介護認定危険因子の同定を中心に研究を実施して参りました。これらの研究につき簡単に紹介させていただきます。また、現在参画しているプロジェクトについてもあわせて紹介させていただきます。

### ①循環器疾患のコホートデータの分析による人口寄与危険度割合の算出

Banyu Fellowship Program により「若壮年期における動脈硬化関連疾患の危険因子およびその寄与危険度割合の検討」の研究テーマにつき助成を受け、米国 University of Minnesota, Division of Epidemiology で研究をさせていただきました。留学中は、米国を代表するコホート研究の一つである、Atherosclerosis Risk in Community (ARIC) Study や Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study でのデータを用いて人口寄与危険度割合を用いた分析を行いました。ARIC 研究では、血圧・血糖・コレステロール・喫煙の4つの危険因子が中壮年期集団の循環器疾患発症の約75%を説明することを報告(1)し、1次予防の重要性を示しました。同様に、CARDIA 研究では18 - 30歳の若年者の喫煙が45歳までの喫煙関連疾患発症の30%を説明することを示し、喫煙の害が中年期までの疾患発症にも大きく寄与することを報告(2)させていただきました。

帰国後も、滋賀医科大学の上島弘嗣教授が中心となり進めている NIPPON DATA 研究グループに参加させて頂き、高血圧と喫煙が若年男性の循環器疾患死亡の60%を占めること(3)、東北大学の辻一郎教授が中心となり進めている大崎国保コホートで血圧異常が循環器疾患死亡の約半数を説明する(4)こと、日本の代表的なコホート研究のメタアナリシス(EPOCH-JAPAN 研究)で高血圧が総死亡に与える寄与の大きさを検討する(5)等、このテーマでの研究を続けさせて頂いております。これら一連の業績に対し日本疫学会より平成22年に日本疫学会奨励賞を授与して頂きました。

また留学中には、ARIC 研究を用いた喫煙とコレステロールの心筋梗塞に対する交互作用の検討(6)や CARDIA 研究を用いた喫煙とカロテノイドの糖尿病発症に与える交互作用(7)等、交互作用の検討法も学びました。帰国後も NIPPON DATA80 を用いて総コレステロールが高い者ほど喫煙がと虚血性循環器疾患死亡に与える影響が大きくなるという成果(8)を報告させて頂いております。

各種危険因子が循環器疾患の発症・死亡に与える人口寄与危険度割合を算出することは、公衆衛生的な対策の優先順位を考える上での最重要課題と考えております。また、世代によって生活習慣の分布や、生活習慣病の有病率が変わることより、定期的な情報提供が必須と考えております。また、複雑化する危険因子の解明には交互作用を用いた検討の重要性も益々増していくと考えております。今後益々、これらの研究課題を深めていきたいと考えています。

### ②診察室外の血圧データを用いた観察・介入研究

家庭における自己測定血圧(家庭血圧)の公衆衛生的応用も私の主な研究テーマの一つとなります。家庭血圧については健康診断時に測定される随時血圧と比べ循環器疾患死亡の予測能が高いこと(9)が広く知られておりますが、自分で危険を把握できるという患者教育的な側面を持つと考えられます。我が国に限らず、生活習慣病についてはその管理が不十分であることが知られております。すなわち健診の受診率は高くなく、健診で異常を指摘されても病院に行かず、さらに病院における管理状況も必ずしも良好でないということです。実際、岩手県大迫町の住民データを用いて健診等で測定される随時血圧のみならず家庭血圧でも血圧の管理状況が必ずしも良くないという結果(10)が観察されました。また、福島県西会津町での検討で、健診時に高血圧を指摘された未治療高血圧者のうち、翌年の健診までの血圧治療を開始した方はわずか1/4で

した(11)。しかし、家庭血圧を全戸配布した一地区においては、家庭血圧でも高血圧を指摘された方については約半数が治療を開始しておりました。すなわち健診で異常値を指摘された者に対し、家庭血圧測定を勧めることで、高血圧の放置者を減らし、将来の循環器疾患発症リスクを低めることが出来る可能性を示しております。また、直接家庭血圧とは関係はないのですが、健診受診が死亡リスクを下げることを Propensity Matched Cohort Analysis を用いて報告(12)しており、健診が有効であるというエビデンスを示しました。家庭血圧を活用しながら、健診受診率向上⇒ハイリスク者の医療機関受診率向上⇒管理向上につなげ、我が国の循環器疾患の負担を軽くしていくための研究をさらに進めていきたいと考えています。

### ③高齢者の総合機能評価の断面分析と追跡による要介護認定危険因子の同定

高齢者の要介護認定の危険因子の同定も私の研究の大きな柱の一つです。2002年～2003年にかけて、宮城県仙台市宮城野区鶴ヶ谷地区で実施した「鶴ヶ谷コホート研究」のベースライン調査において現場の責任者を担当させて頂きました。この調査では、高齢者の生活習慣・身体機能・認知機能・うつ症状等高齢者の抱える問題点について網羅的な評価を行い、追跡を実施しております。これまで断面調査において緑茶と認知機能の負の関連や緑茶とうつ症状の負の関連等を報告しておりました。最近になり要介護認定情報を中心とした追跡データの収集が進み、うつや低栄養等の良く知られた要介護認定の危険因子を確認するのみならず、心不全の指標である NT-pro BNP と要介護認定・死亡の関連、アディポネクチンと要介護認定・死亡の関連(13)等を報告しております。長寿社会を迎えるにあたり、健康寿命の阻害要因の究明は喫緊の課題と考えております。こちらの研究につきましても精力的に進めていきたいと考えております。

### ④現在進めている研究課題

これまでの研究でも示しました通り、高血圧・糖尿病・高脂血症・喫煙などの予防で大部分の循環器疾患の説明がつくことを報告して参りました。しかし十分に生活習慣を注意しながら生活しているにも関わらず、大きな病気になってしまわれる方が少なくはありません。これらの原因を解明していくには、環境要因のみならず遺伝要因を含めた要因探索が必要となってくると考えられます。また、よりバイアスの小さい環境要因の調査にはいうまでもなくコホート研究デザインが必須となります。山形大学ではグローバル COE プログラム「分子疫学の国際教育研究ネットワークの構築」の一環として、山形県内の40～74歳の特定健康診査の受診者を対象にコホート研究の対象者を募っております。平成22年の4月に本格的なリクルートを開始し、平成23年10月末現在で約8,000名からの遺伝子提供及び追跡調査への協力を頂いております。特定健康診査対象者の約75%が調査に協力するという極めて高い同意率の下、順調に進んでおります。現在のところ平成24年度までに15,000名のご協力を頂けるようリクルート作業を進めているところです。私は、リクルート部分および追跡についての体制作りの一員としてこのコホート研究に参加させて頂いております。リクルート終了後にはなるべく幅広い疾患の追跡を行い、様々なエビデンスを提供できるよう力を尽くしていければと考えております。



## 参考文献

1. Hozawa A, et al. Archives of Internal Medicine, 2007; 167: 573-579.
2. Hozawa A, et al. Preventive Medicine, 2006; 42: 193-199.
3. Hozawa A, et al. Hypertension Research, 2007; 30: 1169-1175.
4. Hozawa A, et al. American Journal of Hypertension, 2009; 22: 267-272.
5. Murakami Y, et al. Hypertension, 2008; 51: 1483-1491.
6. Hozawa A, et al. Circulation Journal, 2006; 70: 1105-1110.
7. Hozawa A, et al. American Journal of Epidemiology, 2006; 163: 929-937.
8. Hozawa A, et al. International Journal of Epidemiology, 2007; 36: 1060-1067.
9. Hozawa A, et al. Archives of Internal Medicine, 2000; 160: 3301-3306.
10. Hozawa A, et al. Hypertension Research, 2002; 25: 57-63.
11. Hozawa A, et al. Journal of Hypertension, 2006; 24: 1265-1271.
12. Hozawa A, et al. Preventive Medicine, 2010; 51: 397-402.
13. Hozawa A, et al. Journal of Gerontology Medical Science, in press.

## 留学中の思い出

とにかく公私ともに大変幸せな2年間でした。職場では、Aaron R Folsom 教授と David R Jacobs 教授に暖かい指導をして頂き、論文も多く書かせて頂きました。何より勉強になったのは、どちらも超一流の先生方なのですが、論文の書き方一つとってもスタイルに違いがあったことです。メッセージをクリアに表現することを重視する方法もあれば、多少解釈が難しくなっても徹底的に追加解析をする方法もありました。ただ、どちらの先生もとにかく研究を楽しみながら進めておられることが大きな共通点で、楽しく研究を進める大切さを持ち帰りました。

私生活も大変楽しく、長期休暇が近づくと留学仲間の友人家族と泊まりがけの旅行を計画しました。ホテルが部屋単価（しかも数千円程度）なため、車一つで大してお金をかけることなく旅行ができました。

同じアパートメントにいらっしゃった大平哲也先生（現大阪大学公衆衛生学准教授）はじめ留学仲間の皆様方と家族ぐるみのお付き合いをさせて頂きました。また、現地の方々にも大変良くして頂いて、家族一同

ミネソタ生活を満喫しました。家内も子供たちもまたミネソタに住みたいというほどです。考え合わせてみると、家族がミネソタを満喫してくれたからこそ、充実した研究留学生活を送れたのかな、と思います。

楽しく充実した2年間の研究留学を助成して頂いた Banyu Fellowship Program には感謝の気持ちでいっぱいです。本当にありがとうございました。



ミネソタ州会議事堂 (State Capitol) の氷細工の前での記念撮影です。Minnesota は冬になると零下 30 度くらいまで下がりますが皆さん冬を楽しんでいました。

## 留学に関するご報告と考察

山内 和志

KAZUSHI YAMAUCHI

厚生労働省 医薬食品局食品安全部 企画情報課  
国際食品室長



### 【経 歴】

昭和 62 年 広島大学附属高校卒業

平成 5 年 東京医科歯科大学医学部卒業、東京医科歯科大学第二内科に入局

平成 17 年 ハーバード大学公衆衛生学校 MPH 修了。

平成 18 年 東京医科歯科大学大学院修了（医療管理学）

同 厚生労働省入省 現在に至る。

【専 門】 公衆衛生学

【趣 味】 散歩、子育て

【E-mail】 yk070711@gmail.com

## 要 約

万有財団には貴重な留学の機会を与您てくださりまして大変感謝しております。

この度の成果報告会の開催に寄せて、最新の研究内容ではなく、自分のこれまで行ってきた業務について、現在の状況を含めて、ご報告させていただきます。現在は研究を行わない職業に就いているため、このような形になることをどうかご容赦ください。

日頃より研究者との交流を必要とする職業であることから、いつかは万有財団に関係する皆様とご一緒にお仕事をさせて頂く日がくることを楽しみにしております。

## 研究内容

これから記述いたしますのは最新の研究内容ではなく、自分のこれまでの立場・考え方の変遷です。現在は研究を行っていない職業に就いていますが、この度の成果報告会に寄せて、自分の現在の状況を含めて、ご報告をさせていただきます。

日本の平均寿命は世界トップレベルにある。その要因として、医療技術の進歩、生活習慣、安定した社会等が挙げられるが、それを支える基盤として、日本の保健医療制度がある。日本は先進諸国の中で GDP 割合の少ない医療費で現在の健康水準を達成している。しかし、国民医療費は上昇し続けており、経済的な制約の中で削減の圧力が今後も強まるとすれば、医療技術の費用対効果を評価する事が重要になってくる。

この様な考えから、平成 16 年当時大学院生 2 年目であった私は留学を決意しました。ハーバード大学公衆衛生学校には、公衆衛生修士コース（MPH）に医療技術の費用対効果分析

の方法論に関する講座があり、受験をしたところ合格することができました。万有財団の留学助成制度に応募したところ、ご支援を頂ける事となり、平成16年9月から17年6月までの間、ハーバード大学公衆衛生学校の学生として、米国ボストンに滞在し、MPHを修了することができました。

ハーバード大学公衆衛生学校 MPH の講義には基本的な生物統計も含まれ、レベルとしては様々なものがありましたが、内容はかなり実践的なものが多く、実際の現場での活用を重視して教えているように感じました。学生の中には修了後に博士課程に進み、研究者として研究を続ける者も少なからずいましたが、多くの学生は学んだ事を社会に出て活用する事を真剣に考えていました。費用対効果分析については、公的機関あるいは企業における実際の活用事例が紹介され、その方法を応用することを考えながら、方法論の講義が進められていました。

このような状況の中で、自分自身も MPH で学んだことをどのように活用するかをまず考えるようになりました。日本の中で、公衆衛生学を学んだ者としての活躍の場がそれほど多いとは、言いがたかったですが、行政機関に就職することで、自分の学んできた公衆衛生学を活かせるのではないかと考えました。日本に帰国後、ある研究機関の採用面接でかけられた「君のような人は行政を目指した方が良い」、という言葉にも背中を押され、厚生労働省の門を叩くことになりました。

行政機関を目指すには、とてもタイミングの遅い就職活動でしたが、何とか受け入れて頂き、オールドルーキーとして働くこととなりました。今年で入省5年目となりましたが、その間に、科学技術行政における最先端の医学研究事業のお手伝い、保健統計のデータの収集・分析、国際保健統計基準の作成への関与、現在は食品安全行政を担当する部局に所属し、国際的な食品衛生規格・基準作りに参画させて頂いております。まだ国民医療費に直接携わる仕事の機会はありませんが、MPH で学んだ知識・技術は、判断を必要とする様々な保健行政の局面における基本情報として、多いに役立っています。

日頃は業務を何とかこなしている毎日ですが、今でも「公衆衛生学を役立てたい」という当初抱いていた思いは変わっておりません。日本の医療制度は世界的に見ても、良いところがたくさんあると思いますが、様々な課題も抱えています。それでも国際会議に出席すると、少子高齢化の進む日本が今後どのような進路をとるのか、海外から非常に注目されていることを感じます。自分一人で何かを変えられるわけではないですが、より良い状況に近づけるために、自分がその一助になれば、と思っています。

## 留 学 中 の 思 い 出

### 日本の医療制度に関する発表会

日本人学生で集まって企画し、他国出身の学生を呼んで、日本の医療制度に関する発表会を開催しました。自分は制度のオーバービューの発表を担当し、余りうまく説明ができませんでしたが、同僚達はかなり突っ込んだ内容の説明をしていて、参加者からは少なからずの反響がありました。その後、この取り組みは、MPH の学生を日本に招待し、保健医療の現場を実際に見てもらう「ジャパン・ツアー」の開催に繋がったと聞いております。日本のこ

とを海外の学生に知ってもらう良い機会になったと思っています。



卒業式の一コマです（平成17年6月）。

---

## マンモグラフィからわかること

---

**片岡 正子** 京都大学医学部附属病院 放射線診断科  
MASAKO KATAOKA 特定病院助教

**【経歴】** 1996年 京都大学医学部 卒業、2005年京都大学大学院医学研究科  
博士課程修了、2005年より University of Cambridge 留学。2011年4月より現職

**【専門】** 放射線診断学

**【趣味】**

**【E-mail】** makok@kuhp.kyoto-u.ac.jp



---

### 要約

---

マンモグラフィによる乳癌検診は、欧米各国では約20年にわたって行われている。マンモグラフィ上の乳腺濃度は、1990年代頃から乳癌のリスクファクターの一つとして注目されており、乳腺濃度の高い女性では、濃度の低い脂肪の多い乳腺の女性に比較して乳癌のリスクが2-6倍高いと報告され、ホルモン状態などを反映することも知られている。このマンモグラフィ濃度測定は、従来は視覚的なカテゴリー評価を用いていたが、定量化が望まれていた。

今回留学時には、まず定量測定法についての検討をおこなった。期待された全自動化法は、自動である点は魅力的だが乳腺の segmentation の問題等から信頼できるデータを得るには至らず、時間はかかるものの半定量法が信頼度が高いと思われた。次に、後者の手法を用いて、乳癌の surrogate biomarker としての乳腺濃度につき、家族内の集積パターンを検討し、遺伝形式を推測した。その後は、新たな大規模研究において、データ収集の段階からかかわった。一つは若年乳癌患者（BRCA1/2 キャリアの乳癌患者を含む）3,000人を対象とした観察研究である Prospective Study of Outcome of Sporadic versus Hereditary Breast Cancer (略称：POSH) である。ここではマンモグラフィおよび超音波画像を収集し、マンモグラフィ上の乳腺濃度だけでなく、映っている乳癌病変の画像所見についても記載・分類し、それらと病理・遺伝子データ・予後データ等との相関について検討することを目的に掲げた。また、所見の記載については乳腺画像を専門とする読影者の協力を得やすくするため、オンライン上で画像を閲覧・スコアリングできるシステムを構築した。同様のシステムは乳癌家族歴のある女性を対象とした FH01study においても採用されたため、その初期段階にもかかわった。

## 研究内容

マンモグラフィは、乳腺疾患の診断に用いられる画像であり、乳癌検診に広く用いられている。欧米諸国では、受診率は対象女性の8～9割と高い。このマンモグラフィから得られる情報は、疾患の有無だけではない。例えば背景乳腺の濃度はホルモン状態などを反映し、濃度が高いほど乳癌発生のリスクが高いことが知られており、これを画像の biomarker として用いることができないかとの検討もなされている (1)。

もともとは大学院在籍中にイギリスケンブリッジに留学した際の指導教官が、乳癌検診へのかわりが縁で同大学の疫学部門との共同研究を多く手掛けており、その縁で疫学の修士コースに在籍し、修士論文としてマンモグラフィでみられる血管の石灰化と心血管疾患のリスク等の意義について検討した(2)。そもそも画像診断の分野では、数百をこえる対象群での study は少なかつたため、当時の私にとっては疫学的アプローチは目からうろこの状態であった。同時に、もう少し深く学んでみたいという気持ちも強くなり、とくに乳腺濃度についての研究を深める目的で、本財団の奨学金をうけ、2つのテーマに取り組んだ。

### 研究テーマ 1

#### Quantitative measurement of mammographic (MMG) density using SMF: its application to hormonal intervention (SMF を用いた MMG density の定量的測定とホルモン投与による介入研究への応用)

背景および目的：マンモグラフィの濃度は乳癌の危険因子として知られ、視覚評価による検討において2.6倍の相対危険度が報告されている。より客観的な計測方法としてBoydらの半自動計測法を用い、乳腺の濃度の高い領域およびその割合を計測するという手法があり、最近では使用例も増えているが、それでも熟練した読影者による判断を必要とし時間がかかるため、大規模な study への応用を考えた場合には自動化が望まれていた。今回検討した Standard Mammography Form (SMF) という完全自動マンモグラフィ濃度測定法は、当施設と oxford 大学と共同研究により開発したものである。新しい SMF 法と Boyd らの半自動計測法を同じホルモン介入試験のマンモグラフィデータセットに用い、両者の比較、およびすでに行われた視覚による評価との比較を行うことを目的とした。

方法：177名の被検者 (isoflavone 投与群もしくはプラセボ群) の試験参加前と1年後のマンモグラフィの MLO 方向像を対象とし、上記の2つの方法を用いて得たデータをもとに左右の乳腺濃度の相関、濃度の1年後の変化、投与群とプラセボ群との違いについて検討した。

結果：1年後には、半自動化法では濃度の減少が観察されたが介入群とプラセボ群で有意差はみられなかった。これは視覚評価と同じ結果であった。一方全自動化した SMF 法では1年後の濃度減少も2群間の相違もみられず、また左右の乳腺濃度の相関も半自動化法に比べて弱かった。半自動化法はほぼ視覚評価と平行であるが、全自動化法では、特に乳腺の形が多様な MLO 方向像では乳腺領域・および濃度の高い領域の segmentation が難しいのではと推測された (3)。その後も改善策を探ったものの芳しい結果は出なかったため、当分乳腺濃度測定には半自動化法を用いることとなった。

### 研究テーマ 2

#### Familial aggregation of mammographic (MMG) density : new approach of mapping of susceptibility genes for breast cancer using quantitative phenotypes (breast density の家族集積：定量可能な表現型を用いた乳癌責任遺伝子マッピングへのあらたなアプローチ)

背景および目的：本研究は、乳癌の原因遺伝子を探るアプローチの一つとして、前述のマンモグラフィ上の乳腺濃度を定量的な surrogate marker として用いる遺伝疫学的研究である。乳癌多発家系の解析により BRCA1、BRCA2 といった乳癌の原因遺伝子が同定されたことはよく



知られているが、それらは家族集積乳癌の20%以下を説明するに過ぎず、未知の乳癌遺伝子の存在が示唆される。私の留学していたケンブリッジ大学においては、乳癌の発生メカニズムや原因遺伝子特定への研究が盛んであり、分子生物学的な手法のみならず、大規模 study から得られた遺伝子サンプルを解析し乳癌原因遺伝子の候補を絞り込むというアプローチも行われていた。study の参加者が乳癌スクリーニングの一環として受けているマンモグラフィーを取り寄せ、乳腺濃度と遺伝子やその他の環境・内分泌的リスクファクターとの相関を検討するというプロジェクトがちょうど始まっていたところであった。本研究においては、第一段階として、乳腺濃度の家族集積パターンから、乳腺濃度に反映されている乳癌危険遺伝子の遺伝様式を推定し、その結果は次のステップである原因遺伝子の特定に用いられることとなっていた。

対象・方法：対象は、遺伝子とマンモグラフィ濃度との関連を検討する研究 (Sisters in Breast Screening : SIBS) に参加した女性で、最終的には2,000名の登録を目標としていたが、登録の遅れから、2007年時点でデータが入手可能であった305家族746名を対象とした。前述の半自動化法により乳腺濃度 (%乳腺濃度：全体の乳腺に対する濃度の高い領域の割合) を計測し、年齢・body-mass index (BMI)、閉経年齢といった既知の乳癌・乳腺濃度に関連する因子との相関について linear regression analysis を用いて検討した。そして、これらの因子で説明しきれない乳腺濃度の variation につき、家族集積性 (主には、姉妹間の級内相関) を検討した。また、Segregation analysis を用いて、上記の因子で説明しきれない乳腺濃度のデータが、どの遺伝形式モデルと最もよく合致するがを検討した。

結果：マンモグラフィーを撮影した年齢、BMI、waist hip ratio、閉経の有無、ホルモン補充療法、乳腺良性疾患の既往、出生数が有意な因子として残り、これらにより乳腺濃度の違いの27%はこれらの因子の影響によることが分かった。遺伝形式モデルについては Mendelian single gene が最もよく合致した。乳腺の濃度の variation のうち48%がこれらの遺伝子要因で説明可能であった。本結果は、乳腺濃度は多くの遺伝子の polygenic な影響によるのであろうという事前の予測とは異なるものであった。ただし、ここで用いた Segregation モデルでは、単独の遺伝子が影響を及ぼす場合と、いくつかの遺伝子が異なるレベルで影響を及ぼす場合の区別は困難であり、実際には後者の可能性も十分考えられる (4)。

助成をうけた上記の研究の経験をもとに、2008年からは新たな研究にチームの一員として取り組んだ。40歳未満の若年女性および50歳未満で乳癌のリスクが高い BRCA1/2 のキャリアである乳癌患者3,000名を対象とした、Prospective study of Outcome of Sporadic versus Hereditary breast cancer (POSH) という全英120以上の病院・施設が参加した study である (5)。画像診断側の目的は、対象患者のマンモグラフィ・超音波画像を収集し、その特徴について解析、乳腺濃度と生存期間や病理所見・遺伝子との関連等を検討することである。筆者は計画立案時からわかり、画像の収集および読影のためのオンラインのシステムづくりに取り組んだ。画像所見は乳腺画像の専門家による読影が必要だが、大量の画像の読影は単一施設の限られた読影者では困難であり従来の方法では限界があると思われたからである。スコアシートも画像と連携したものにすることにより、従来の読影評価で行われていた大量の紙の評価シート入力作業を省くことができた。しかし、多施設から送られてくる画像は質も様々でありアップロード前に私が全画像について目を通して品質管理をすることとなった。現在ようやく1,000例以上の対象画像の読影が終了し解析が始まっている。また、同様のオンラインシステムは乳癌家族歴のある女性を対象とした FH01study においても採用され、システムのデザインおよび画像データの整理にあたった。



## 参考文献

- [1] Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, et al. Mammographic densities and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998, 7 ; 1133-44.
- [2] Kataoka M, Warren R, Luben R, et al. How predictive is breast arterial calcification of cardiovascular disease and risk factors when found at screening mammography? *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Jul;187 (1) : 73-80.
- [3] Kataoka M, Atkinson C, Warren R, et al. Mammographic density using two computer-based methods in an isoflavone trial. *Maturitas*. 2008 Apr 20 ; 59 (4) : 350-7.
- [4] Kataoka M, Antoniou A, Warren R, et al. Genetic models for the familial aggregation of mammographic breast density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Apr ; 18 (4) : 1277-84.
- [5] Eccles D, Gerty S, Simmonds P, and Steering Group: Prospective study of Outcomes in Sporadic versus Hereditary breast cancer (POSH) : Study Protocol. *BMC Cancer* 2007, 7 : 160.

## 留学中の思い出

乳癌に関連する研究ならではのかもしれませんが、日本と比べると Research assistant として職場での女性の割合が多かったです。

留学時の supervisor が女性、同じ時期に PhD をしていた留学生、データの収集や計測をしてくれた Research assistant、一緒に論文を書いた放射線科医、スタディデザインで相談に乗ってくれた統計学の研究者、全部女性でした。一時期 genetic epidemiology の研究所の一室に居候していましたが、そこでの同室メンバーは同じく Breast Cancer 関連の研究に取り組む PhD 女子学生でした。研究助成も行うチャリティ団体である Breast Cancer Campaign の研究会に参加した際には組織の主要メンバーは全て女性で、参加者も 8 割程度が女性でした。8 人に 1 人が乳癌に罹患するイギリスでは、自分自身や身近な人が乳癌と診断されることは珍しくなく、

他人事と思えないという状況も関連しているのかもしれませんが。イギリスでは疫学に限らず乳癌に関する研究が盛んでマンモグラフィ検診への関心も高いですが、その一つに力を得た女性たちの強いサポートがあるように感じました。

日本では、まだまだ珍しい風景でした。



PhD 学生の論文審査合格祝い

# 我が国の関節リウマチにおける医療経済的検討

田中 栄一 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター  
講師  
EIICHI TANAKA

【経 歴】 1994年3月：滋賀医科大学医学部卒業、1994年4月：東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター入局、1998年6月：同センター助手、2005年9月～2008年8月：米国スタンフォード大学留学（Division of gastroenterology and Hepatology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA）、2010年8月：東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター講師、現在に至る

【専 門】 リウマチ学（関節リウマチなどの臨床研究）

【趣 味】 スポーツ観戦

【E-mail】 e-tanaka@ior.twmu.ac.jp



## 要 約

関節リウマチ（RA）は、全身の関節に滑膜炎が生じ、慢性的に経過することにより、関節が進行性に破壊され、身体機能障害に伴う生活の質（QOL）の著しい低下を生じうる疾患である。近年、生物学的製剤導入に伴い、RAの治療戦略は大きく変化し、寛解が現実的な治療目標となってきた。RAのような慢性疾患では、生涯に要する患者の医療費負担は大きいことが知られているが、近年のRA治療戦略の飛躍的な進歩に伴い、さらなる医療費の高騰が懸念され、重要な社会的問題となっている。しかしながら、本邦におけるRAの医療経済学的研究は欧米に比し、ほとんど行われていないのが現状である。当センターにて施行中のIORRAコホートでは、疾患活動性（DAS28）、身体機能障害（J-HAQ）、QOLの指標（EQ-5D）のみでなく、抗リウマチ薬や生物学的製剤をはじめとする薬剤使用、臨床検査値などのデータを2000年より経年的に蓄積している。このIORRAを用いた検討では、年間1人あたりのRA外来医療費が2000年時の288,000円から2007年には367,000円と増加しており、特に生物学的製剤が使用可能となった2003年以降に増加した。また、外来医療費を含めた直接医療費や、交通費・装具・介護費用などの直接非医療費、さらに生産性損失に伴う間接費用は、それぞれDAS28・J-HAQ・EQ-5Dの悪化とともに高額となった。RAに関わる直接かつ間接費用は、特にRA治療が不十分な場合、非常に高くなることを示しており、RAを発症早期から積極的にコントロールをすることにより疾患活動性が抑制できれば、身体機能障害も進まず、結果的に生涯の医療費が軽減する可能性があることを示唆している。

RA診療に要する直接費用及び間接費用が経年的にどのように推移したか、またこれらの費用が疾患活動性・機能障害・治療薬によりどのように変化するのかなども検討する。

## 研究内容

関節リウマチ（Rheumatoid arthritis：RA）は、全身の関節に滑膜炎が生じ、慢性的に経過することにより、関節が進行性に破壊され、身体機能障害に伴う生活の質（QOL：Quality of life）の著しい低下を生じうる疾患である。近年、生物学的製剤導入に伴い、短期的 QOL の改善を目標とする治療から、長期的 QOL 改善を目標とする治療に RA の治療戦略は大きく変化し、寛解が現実的な治療目標となってきている。RA のような慢性疾患では、生涯に要する患者の医療費負担は大きいことが知られているが、近年の RA 治療戦略の飛躍的な進歩に伴い、さらなる医療費の高騰が懸念され、重要な社会的問題となっているにも関わらず、本邦における RA の医療経済学的研究は欧米に比し、ほとんど行われていないのが現状である。

RA の医療費は、RA に関連して実際に支払が発生する直接費用と、RA によって働けなくなることから生じる間接費用からなる。直接費用はさらに、投薬・検査・手術などのため、病院や薬局などへ支払う直接医療費（外来医療費・入院医療費・代替医療費）と、本人や家族が支払う医療以外の費用、すなわち交通費・装具・介護費用などの直接非医療費に分けられる。罹病期間が長期にわたる慢性疾患であり、身体機能低下を伴う疾患である RA では、直接医療費のみならず、間接費用における疾病負担が大きな問題になる。

IORRA 調査は、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターで実施中の RA 患者に対する前向き観察研究である。2000 年 10 月に第 1 回を実施し、以後毎年 2 回の調査を継続しており、2011 年 10 月現在、第 23 回目調査を実施中である。基本的に当センターに通院される全ての RA 患者に対し、調査協力の同意のもと主治医より外来通院時に約 30 ページにも及ぶ調査用紙が手渡される。患者は自宅で調査用紙に必要事項を記入し、郵送で回収するシステムである IORRA データベースは、患者の自己申告による記載項目（身体機能障害度・自覚症状・合併病態〔骨折・癌・感染症など〕・検査・手術・入院・服用薬・副作用など）、医師評価項目（腫脹関節や疼痛関節などの関節所見など）、臨床検査項目（疾患活動性評価・有害事象評価など）を合わせた主要 3 ドメインからなる。毎回 5,000～6,000 名の患者から調査票が回収されており、回収率は毎回 98%以上と非常に高い。既にこれらの RA 患者の 11 年間の臨床成績がデータベース化されており、さまざまな統計解析を実施し、多くの業績を上げている。

当センターにおける IORRA コホートを用いた RA 外来医療費の推移に関する調査（1）では、年間 1 人あたりの RA 外来医療費が 2000 年時の 288,000 円 から 2007 年には 367,000 円と増加しており、加齢、RA 罹病期間、DAS28 にて評価した疾患活動性、J-HAQ にて評価した身体機能障害の悪化とともに、RA 外来医療費が増加することを明らかにした。また、2007 年 10 月に施行した IORRA 調査における RA 患者の年間直接医療費（病院・薬局へ支払った自己負担費用・代替医療費用）についての検討では（2）、RA 患者 1 年間当たりの平均自己負担費用は 264,000 円であった。内訳は、病院への支払額、薬局への支払額、代替医療費がそれぞれ 132,000 円、84,000 円、146,000 円であり、何らかの代替医療の利用率は 31.6%であった。また、これらの費用は疾患活動性（DAS28）・機能障害（J-HAQ）・QOL（EQ-5D：日本語版 Euro QoL）の悪化に伴い増加した。2008 年 4 月に施行した IORRA 調査における直接非医療費に関する検討においても（3）、DAS28、J-HAQ、EQ-5D の悪化とともに高額になるという結果も得られている。

RA における間接費用は、直接費用とほぼ同等から直接費用の 3 倍に相当するとされており、RA に伴う間接費用（RA 患者本人や介護者の生産性・労働性の低下などによる社会的損失）は重要な社会的問題であることは疑いない。日本においては、欧米と比べると家事に従事する割合が多いという特殊性もあり、RA 間接費用に関する独自の評価が必要である。2008 年 10 月に施行した IORRA 調査における RA 患者の就労状況に関する検討では（4）、RA 患者 5,201 名（平均 59.6 歳・RA 罹病 13.3 年・女性 84.4%）のうち、RA のため労働時間減少や転職したのは 469 名（9.0%）であり、RA 患者における勤務者の約 1/3 が、常勤維持困難、パートへの転職、離職などの就労制限を経験していた。

また、RA 患者における家事従事者の 40%が、家事制限を経験していた。これらの就労制限は疾患活動性や身体機能障害、QOL 増悪に伴い悪化した。これらの就労制限は間接的な医療費負担と捉えられ、疾患活動性コントロールにより間接費用増加を抑制し得る可能性が示唆された。

IORRA コホートから得られた RA の医療費に関する結果をもとに、RA 患者 1 人あたりの RA の年間コストを EQ-5D スコアで層別化すると表 1 のようになる。RA に関わる直接費用かつ間接費用は、患者の QOL が低下すればするほど高くなるということを示している。すなわち、RA を発症早期から積極的にコントロールをすることにより疾患活動性が抑制できれば、身体機能障害も進まず、結果的に直接費用のみでなく、間接費用も含めた生涯の医療費が軽減する可能性が示唆される。

表 1：EQ-5D スコアで層別化した RA の年間コスト (RA 患者 1 人あたり)、単位 (円)

EQ-5D	<0.5	0.5-0.6	0.6-0.7	0.7-0.8	>0.8	mean
直接医療費	2,232,494	1,721,059	1,660,358	1,472,508	1,263,458	1,503,684
直接非医療費	663,754	393,240	249,165	92,529	65,940	177,901
直接費用	2,896,248	2,114,299	1,909,523	1,565,037	1,329,398	1,681,586
間接費用	1,906,074	1,326,643	840,133	597,944	483,503	762,745
社会の負担	4,802,322	3,440,942	2,749,656	2,162,981	1,812,901	2,444,330

生物学的製剤などの新規治療の導入により RA 治療は改善したが、その反面、RA 患者の経済的負担額は増加傾向にある。日本リウマチ友の会のアンケート調査でも、RA 患者の生物学的製剤使用者の多くが経済的な負担が大きく切り詰めながら治療継続していること、非使用者においても経済的な問題により導入困難な患者が多く存在するという実態が明らかになっている (5)。RA 治療が早期より適切に開始され、関節破壊の進行が防止することが出来れば、将来的には関節手術の必要がなくなったり、寝たきりにならなくなったり、介護を受ける必要がなくなったり、さらに就労が可能となることなどが期待され、将来的な医療費は軽減されるとも考えられ、身体機能障害が悪化する前にいかに RA をコントロールできるかが重要であることが多くの検討から明らかになっている。しかしながら、RA 医療費に関するほとんどの報告は欧米におけるものであり、日本における生物学的製剤の費用対効果の評価はほとんどなされていないのが現状である。日本の保険医療は、国民皆保険制度、後期高齢者医療制度、高額療養費の支給制度、身体障害者制度など、他国と異なる独自のシステムを採用しており、これから高齢化社会を迎えるにあたり、医療財政の破綻も危惧される中、ますます日本における患者の自己負担に関する検討のみならず、間接費用や生命予後などの社会経済的な側面を考慮した RA 医療費の検討の重要性は増してくることは明白であり、これらを明らかにしていくことは、我々リウマチ医の責務であると思われる。

今後は、我が国の日常診療におけるデータに基づき、生物学的製剤の費用対効果に関する検討を行っていきたい。具体的には、RA 治療において生物学的製剤を導入することが、従来の抗リウマチ薬による治療と比較して、医療経済学的に容認できうるものであるかどうか、また、どのタイミングで生物学的製剤の導入を行うのが医療経済的に有用であるか、さらには TNF 阻害剤に不応性の RA 患者に対して他の生物学的製剤を使用することが医療経済学的に容認できうるものであるかどうかなどについても検討を行っていきたい。

## 参考文献

1. Tanaka E, et al. Medical care costs of patients with rheumatoid arthritis during the prebiologics period in Japan: a large prospective observational cohort study. *Mod Rheumatol* 2010; 20: 46-53.
2. 田中栄一ら、IORRA コホートをを用いた RA 患者の直接医療費負担に関する検討 第 54 回日本リウマチ学会総会ワークショップ 2010
3. 五十嵐中ら、IORRA コホートをを用いた RA 患者の直接非医療費負担に関する検討 第 54 回日本リウマチ学会総会ワークショップ 2010
4. 田中栄一ら、IORRA コホートをを用いた RA 患者の労働損失に関する検討 第 55 回日本リウマチ学会総会ワークショップ 2011
5. 長谷川三枝子ら、RA 患者の生物学的製剤使用状況と医療費負担に関する検討 第 55 回日本リウマチ学会総会ワークショップ 2011

## 留学中の思い出

私は万有生命科学振興国際交流財団からの助成をいただき、2005年8月より3年間の間、米国カリフォルニア州スタンフォード大学にて留学をさせていただきました。スタンフォード大学はサンフランシスコから車で南に約1時間のパロアルト市に近接してあります。パロアルト市は人口6万人程度の小さな都市ですが、大学関係者やハイテク関係者の居住者が多く、教育熱が非常に高く、また、治安も良く大変過ごし易い街でした。私の教室のボスである Dr. Singh は米国における関節リウマチのコホートの運営解析に多大な貢献をした方で、彼の元で、この分野における多くの基本的な概念や方法論を学ぶことが出来ました。また、スタンフォード大学では、多くの講義に出席し、疫学や統計学一般などの知識も深めることが出来ました。

物の考え方や習慣、価値観など、多くのことで日本の常識が通用せず、留学当初は言葉を含めて様々なことにおいて苦労しましたが、多くの素晴らしい先生・

友人・同僚に恵まれ、この異国の地での生活は自分にとって本当に掛け替えのない貴重な経験であったと実感しています。この留学実現にあたり応援いただいた先生方・貴財団には本当に感謝いたします。今後はこれらの経験を生かし、少しでも日本におけるリウマチ医療に還元できますようこれからも努力していきたいと思っています。



家族とともに、モニュメントバレーにて



# 感染症流行の数理モデルを利用した 流行のリアルタイム分析と予測

西浦 博 School of Public Health, The University of Hong Kong,  
Assistant Professor  
HIROSHI NISHIURA



[経 歴] 2002年 宮崎医科大学医学部 卒業  
2006年 広島大学大学院保健学研究科博士後期課程早期修了  
2004年 ロンドン大学インペリアルカレッジ感染症疫学  
2005-7年 チュービンゲン大学医系計量生物学研究所  
2006-7年 長崎大学熱帯医学研究所 特任准教授  
2007-9年 ユトレヒト大学理論疫学 博士研究員  
2009-11年 科学技術振興機構、2011年4月より現職  
[専 門] 理論疫学と感染症疫学、関連する生物統計学  
[趣 味] トライアスロン（高温香港で再開）  
[E-mail] nishiura@hku.hk

## 要 約

私は感染症の数理モデルを利用した流行データの統計学的分析を専門課題として研究を進めてきました。本稿を執筆するに当たり、感染症流行データのリアルタイム分析とリアルタイムの流行予測という最近の2つの特定課題に話題を絞って研究内容をご紹介します。

2009年4月以降に拡大したH1N1-2009インフルエンザパンデミックで見られたように、流行途中から世界各地で感染症数理モデルを専門とする研究者がリアルタイムの流行データ分析結果を提供してきました。何らかの未知の感染症流行が発生した場合、疫学データのリアルタイム分析専門家が明らかにすべき最初の問題は「流行がどれくらい重大であるのか」ということです。これは新型インフルエンザの場合で言えば死亡リスクに他なりません。個体レベルの死亡リスクとは感染時の死亡確率のことであり、これは致命割合（case fatality proportion）の推定問題のことを指します。一方で、集団レベルの死亡リスクは、集団内での感染リスクと感染という条件が与えられたときの死亡確率という2つの要素の積で与えられます。つまり、集団レベルの死亡リスクは致命割合だけでなく「どれくらい感染しやすいのか」に影響されます。

リアルタイム分析と比較してリアルタイム予測は十分に研究されていない分野です。感染症の流行データの特徴を加味して流行予測を施すには、(1) 1つの流行は1つの確率実現でしかないこと、(2) 感染というリスクは従属性を伴うので時刻毎に過去の観察内容に条件付けた予測が必要であること、(3) 観察データが離散的な時間間隔に基づく雑なものであること、(4) 報告の遅れや様々な異質性といった疫学的に解決し難い問題もあること、という主な技術的問題を認識した上で、それらに対応したモデリング手法の選択が求められます。



## 研究内容

### 1. 感染症流行データのリアルタイム分析

個体群生物学と疫学の数理モデルは過去数十年の間に飛躍的に発展し、理論的かつ機構的 (mechanistic) なモデルを利用した経験的データの実践的議論が可能になりました。感染症流行の伝播動態の数理モデルは数多くのモデルの中で最も観察データに適用されることの多い機構的かつ生態学的なモデルであり、「感染症が伝播する理」に迫る流行のメカニズムを解明することはもちろん、流行対策の最適化や研究成果を利用した公衆衛生政策の決定補助にも頻繁に利用されています。様々な感染症の中でも、インフルエンザの伝播動態は最も深く議論されてきた課題の1つであり、H1N1-2009 インフルエンザが引き起こしたパンデミックにおいてもリアルタイムで流行データの分析が行われました。

何らかの未知の感染症流行が発生した場合、疫学データのリアルタイム分析を施す専門家が明らかにすべき最初の問題は「流行がどれくらい重大であるのか」ということです。これは新型インフルエンザの場合で言えば死亡リスクに他なりません (しかし、経済的損失を代表とする社会的損失を考慮することも重要なのは言うまでもありません)。そのとき、個体レベルの死亡リスクとは感染時の死亡確率のことであり、これは致命割合 (case fatality proportion) の推定問題のことを指します。一方、集団レベルの死亡リスクは、集団内での感染リスクと感染という条件が与えられたときの死亡確率という2つの要素の積で与えられます。つまり、集団レベルの死亡リスクは致命割合だけでなく「どれくらい感染しやすいのか」に影響されます。ですから、個体レベルより集団レベルの死亡リスクのほうが複雑なのですが、集団レベルの死亡リスクは死亡率 (mortality) を与えますので、社会的な重大度を直接反映する重要な指標です。

以上より、流行初期に感染症の理論疫学者に課せられる責務は、集団全体の感染リスク (流行全体を通じて人口中のどれくらいの者が感染するのか) と個体レベルの死亡リスクを流行初期から推定し、その結果をリアルタイムで修正しつつ、社会に提供し続けることです。

前者は流行中の病原体の伝播能力 (2次感染を引き起こす能力) によって決定されます。感染症が伝播する能力は基本再生産数 (basic reproduction number;  $R_0$ ) によって記述されます。 $R_0$  はすべての者が感受性を有する (感染し得る) 集団において、1人の感染者が生み出す2次感染者数の平均値を意味します。 $R_0 > 1$  であれば感染者数が正の成長率で増殖し、流行が拡大しますが、 $R_0 < 1$  であれば感染者人口の成長率が負となって流行は近い未来に消滅すると予期されます。1つの流行が終息するまでに人口内で感染する者の割合  $z$  を最終規模 (final size) と呼びます。個体の接触様式によって数式が異なりますが、 $R_0$  と  $z$  の間には最終規模方程式 (final size equation) と呼ばれる明示的な関係が成立し、流行を通じた感染リスクは  $R_0$  によって特徴付けられることが知られています。つまり、感染症流行の本当の早期に出来る限りの技術を駆使して  $R_0$  を精密に推定することが、感染リスクの間接的な推定に繋がるのです。

致命割合は「感染者のうち、感染というイベントを通じて死亡した者の割合」として定義されます。致命割合は病原体 (ウイルス) の毒性を測る最も単純な疫学的指標の1つです。毒性とは「病原体が感染者を重症に陥らしめる度合い」を指します。致命割合の推定には主に2つの統計学的問題を認めます。1つ目は、分母および分子の定義、特に分母の特定が曖昧になりがちなことです。分母の感染者数についてですが、インフルエンザの流行ではすべての感染者を直接に観察することは実質的に不可能です。この問題を解決するために、通常2つ以上の割合 (例. 入院患者の致命割合と外来受診者中の入院者の割合) を適切な統計モデルを利用することによって統合する手段をとっています。2つ目は、流行途中における打ち切りデータの問題です。流行開始が認知されて以降、WHO や政府機関によって累積確定診断者数と累積死者数の情報が日々更新されます。打ち切りデータの問題が適切に理解され難い公衆衛生の現場では、ある流行時刻の致命割合の推定値がこれら累積値の比で得られるように思われてしまいがちです。これら問題に対応し、デリケートな情報還元にも貢献することが必要です。

## 2. 感染症流行のリアルタイム予測

感染症疫学における様々な数理モデルの応用のうち、将来予測という課題は最も研究が充実しておらず、大規模集団におけるリアルタイム予測の方法は未だ系統的に議論されていません。率直には、定量的なモデル分析を利用した過去の多くの研究努力は、応用数学におけるいわゆる逆問題 (inverse problem) の方法論に注がれ、特定のモデル想定に基づく単純な個体群動態を描写するパラメータの推定議論に留まってきました。

本課題は数学的にとても困難であることが明白な一方、いわゆる「ハズレ」予測を提供することに対する社会の反動が非常に大きいであろうことも明らかである、という点でとても挑戦的かつ根深い問題を有することが特徴です。特に、公平な視点で多分野における予測努力と比較していただきたいと思います。例えば、天気予報による台風予測では、数日後程度までの台風位置の情報を重視することを暗に (経験的に) 情報の被提供者が学んできました。一方、感染症では流行初期の段階で数ヶ月以上後の流行ピークのタイミングやピークの高さについて妥当と考えられる数値を思い切って提供することが求められ、それに対して台風情報以上の厳しい目が向けられます。地震予測はどうでしょう。とても難しいことが浮き彫りになった大地震の予測はともかく、大地震後の余震は経験的データを基にして分析されますが、感染症流行のリアルタイム予測は時刻と共に仕入れ情報が変動する中での流行予測を提供しなければなりません。リアルタイム予測の情報還元や定量的予測性の評価の考え方を整理して社会に周知する必要性を痛感しています。残念ながら、これまでの予測はパラメータ解釈の如何に関わらず特定の関数が仮定され、それを外挿する形で流行予測が実施されることも多かったのですが、機構的な解釈と共に流行動態をリアルタイムで理解しつつ予測を施す試みを繰り返しています。

リアルタイムの感染症流行予測を実施するためには主に4つの技術的課題に注意することが必要です。1つは、観察された流行曲線というのは1つのサンプルパス (sample path) (1つの確率実現) であり、いくつもの可能な流行の通り道・確率実現のうちの一つでしかない、ということです。流行が大規模人口中で拡大したとしても、本格的に拡大するまで経路は様々であり、観察データにおける人口学的確率性を明示的に考慮したモデリングが求められることとなります。

2つめは、病原体 (ウイルスなど) は宿主から宿主 (ヒトからヒト) へと伝播するため、ある個体の感染リスクは同一集団における他の個体の感染リスクに依存することとなります。これは従属性現象 (dependent happening) と呼ばれ、感染症流行データを扱う上で最も注意しなければならない特徴ですが、リアルタイム流行を行う上では、少なくとも時刻  $t$  における観察値が時刻  $t-1$  までの観察値に依存する、という明示的な条件付けをしたモデリングをする必要性を指し示しています。

3つめは、どのような観察データも、疫学調査結果は離散的な時間間隔において報告・出版されている一方、流行予測をするための数理モデルからすれば理想的なデータは連続データであることです。例えば、感染症のサーベイランス週報に基づくデータを利用する場合はモデル出力について7日毎で積分するなどして適合しなければならず、パラメータ識別性の解析的な判別を極めて困難にします。また、感染症数理モデルは豊富な非線形情報を必要とするにも関わらず、積分した週報データしか手元にない場合は、その対応する週内に起こった情報について特段に明らかにすることが極めて困難です。

4つめは、観察データは報告の遅れを伴いますし、観察値として対応できない、或いはモデルとして取り入れることが困難な異質性 (とても小さな規模の空間的異質性や社会的な接触パターン) の問題を包含しています。また、インフルエンザの季節性に代表されるような時間依存の動態は未だ説明されておらず、極端に不明な問題も多いのです。

とても挑戦的な課題ではありますが、一定の想定の下、台風予測と同等に数日から1週間先を予測する (あるいは入力が週別の場合は数週先を予測する) 程度の定量的妥当性は保証できるのではないかと信じていますので、今後も努力を続けたいと思います。

## 参考文献

- Nishiura H, Castillo-Chavez C, Safan M, Chowell G. Transmission potential of the new influenza A (H1N1) virus and its age-specificity in Japan. *Eurosurveillance* 2009; 14 (22) : pii-19227.
- Nishiura H, Chowell G, Safan M, Castillo-Chavez C. Pros and cons of estimating the reproduction number from early epidemic growth rate of influenza A (H1N1) 2009. *Theoretical Biology and Medical Modelling* 2010; 7: 1.
- Nishiura H, Chowell G, Castillo-Chavez C. Did modeling overestimate the transmission potential of pandemic (H1N1-2009) ? Sample size estimation for post-epidemic seroepidemiological studies. *PLoS One* 2011; 6 (3) : e17908.
- Nishiura H. Case fatality ratio of pandemic influenza. *Lancet Infectious Diseases* 2010; 10 (7) : 443-4.
- Nishiura H. Real-time forecasting of an epidemic using a discrete time stochastic model: a case study of pandemic influenza (H1N1-2009) . *Biomedical Engineering Online* 2011; 10: 15.
- Nishiura H. Prediction of pandemic influenza. *European Journal of Epidemiology* 2011; 26 (7) : 583-4.

## 留学中の思い出

### ロールモデルとなった師と一緒に日曜朝の黒板前で談笑

Banyu Fellowship でサポートいただいたドイツ留学の醍醐味は、何と云っても時間をかけて師匠の Klaus Dietz 氏に研究相談をする機会が得られたことです。感染症数理モデルを利用した定量的研究を極めるべく、複数の海外研究グループで勉強・仕事をして参りましたが、中でも師からは特別に時間をかけて研究の考え方と進め方を学び、さらには研究アイデアの発掘方法も含め、以降の研究スタイルを形成する基盤をいただきました。また、知識や技術について最も厳しく鍛えられた期間もチュービンゲンの頃でした。

留学先の計量生物学研究所は医学部に所属する機関であるため、普段からスタッフは医師に対する医学研究データの統計解析コンサルテーションのアポイントメントに対応するために忙しくされていました。そのため、研究の専門分野である数理モデルを利用した感染症疫学の研究に費やせる時間は半分くらいに削られ、当時に研究所長であった Dietz 先生も日々忙しく過ごされていました。

しかし、土曜日と日曜日は別でした。研究所には先生と私以外に誰もおらず、週末に先生に数式を持って相談に行くのと、いつも満面の笑顔でディスカッションに対応して下さいました。時には一緒に焙ったコーヒーを2人ですすりながら、長時間ずっと黒板の前で2人で特定の問題に立ち向かい、現にそれが1つの研究論文にもなりました。週末48時間は最良の師と時間を取って過ごすことのできた最高の時でした。自分も同様の週末を次世代研究者に提供したいと感じています。



所長室で Klaus Dietz 氏と撮影

---

## 認知症早期発見のための脳画像統計解析

---

川口 淳 久留米大学バイオ統計センター 講師  
ATSUSHI KAWAGUCHI

[経歴] 1999年 九州大学理学部数学科 卒業、2001年 九州大学大学院数理学府 修士課程修了、2004年 九州大学大学院数理学府 博士課程修了、2004年 久留米大学バイオ統計センター ポスドク、2006年 University of North Carolina 留学、2008年久留米大学バイオ統計センター 講師。現在に至る。

[専門] バイオ統計学

[趣味] スポーツ観戦

[E-mail] kawaguchi\_atsushi@med.kurume-u.ac.jp



---

### 要約

---

認知症は脳の病気であり、記憶・判断力などが低下しそれまでの生活が困難になる。最も多いのはアルツハイマー型認知症の患者で日本では推定 100 万人と言われている。アルツハイマー病では、早期発見により薬で進行を遅らせることができたり、症状の軽いうちに病気の理解や身の回りの準備をしておけば、認知症を患っても自分らしい生き方を全うすることができたりする。近年発展してきた MRI (Magnetic Resonance Imaging) という撮像技法により、脳の萎縮を量的に捉えて早期発見へとつなげる研究が盛んに行われている。その代表的なものが VBM (Voxel Based Morphometry, Ashburner and Friston, 2000) である。この方法は一般化線形モデルに基づき、被験者の (標準化などの前処理済み) MRI 画像の画素値を目的変数、認知症群と健常群を表す変数と共変量を説明変数とし、ボクセル (voxel; 画素の単位) 毎に画素値の推測を行う。

このような解析に加え、画像を基に認知症を患うことの予測を行う研究も行われてきた。Hirata et al. (2005) では、VBM を利用し海馬付近の萎縮を評価し、アルツハイマー病を判別するためのシステム VSRAD を開発した。荒木、川口、山下 (2011) では関数主成分回帰を用いたロジスティック判別により脳画像全体を用いるアルツハイマー病判別法が開発された。

これらは横断研究である。脳の萎縮は加齢によっても起こり得るため、認知症による萎縮を評価するためには縦断研究は有効であると言われている (松田など、2010)。本研究では、経時的に測定された脳画像の情報を有効に活かし、認知症罹患を予測するための統計モデルの構築及び応用を目的とする。認知症の効果的な量的評価ができる事が期待される。



## 研究内容

### 対象

本研究で用いた画像データは、ワシントン大学アルツハイマー病研究グループによる Open Access Series of Imaging Studies (OASIS) が公開しているデータベースにおける経時測定データセットからのものである。このセットは、60～96歳の150名の経時的測定データから成る。各症例は2回以上少なくとも1年以上の間隔で撮像され合計373のT1強調MRI画像が得られている。各症例は3つまたは4つの異なる測定回数を持つ。すべては右利きであった。追跡を通して健常だった症例は72例であり、64例はベースライン時に認知症と診断された。ただし51例は中度アルツハイマー病を維持したままであり残りは重症化した。14例はベースライン時では健常であったが、最後の測定時に認知症と診断された。本研究では、このデータセットのサブセットとして、測定時期を0（ベースライン）、1、2年の3時点とし、72例の健常者群と14例の健常から認知症へのコンバート群の2群を用いた。

脳画像はボクセルとよばれる要素が3次的に並んだものから構成され、各ボクセルの中の数値化された画素値（または輝度）によって脳の形態が表されている。前処理として、Statistical Parametric Mapping バージョン8 (SPM8) により解剖学的標準化と平滑化が行われたものを解析に用いる。処理後のボクセル数は、 $121 \times 145 \times 121 = 2,122,945$  個である。またこのデータベースにはいくつかの共変量候補（性別、年齢、教育歴、全脳容積）も含まれている。

### 方法

$n$  人の症例に対し  $\mathbf{Y}_j = (\mathbf{Y}'_{1j}, \dots, \mathbf{Y}'_{nj})'$  をボクセル  $j$  の画素値とする。ただし  $\mathbf{Y}_{ij} = (Y_{ij1}, \dots, Y_{ijt_i})'$ 、各要素  $Y_{ij} \in \mathbb{R}$  は  $i$  番目の症例の第  $t$  時期の  $j$  番目のボクセルの画素値となる ( $i=1, 2, \dots, n$ ;  $t=1, 2, \dots, t_i$ ;  $j=1, 2, \dots, M$ )。また  $\mathbf{Y}_j$  の要素のうち最初の  $m$  個 ( $i=1, 2, \dots, m$ ) をコンバート群のものとし、残り ( $i=m+1, m+2, \dots, n$ ) を健常群のものとする。各ボクセル  $j$  に対し次の回帰モデルを考える。

$$\mathbf{Y}_j = \mathbf{D}\mathbf{B}_j + \boldsymbol{\varepsilon} \quad \boldsymbol{\varepsilon} \sim \text{MVN}(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Sigma})$$

ただし、 $\mathbf{D} = (\mathbf{D}'_1, \dots, \mathbf{D}'_n)'$ 、 $\mathbf{D}_i$  は  $(t_i \times 5)$  行列であり、第1列目は全て1のベクトル、第2列目は全て  $e(\mathbf{X}_j)$  のベクトルである。ここで  $Z$  をコンバート群 (=1) か健常群 (=0) かを表す二値変数し  $\mathbf{X} \in \mathbb{R}^p$  を共変量ベクトルとすると、 $e(\mathbf{X}) = \Pr(Z=1 | \mathbf{X})$ 、 $0 < e(\mathbf{X}) < 1$  と定義され、共変量を調整するためのプロペンシティスコアである（例えば Williamson et al., 2011）。 $\mathbf{D}_i$  の残り3列は、コンバート群 ( $i=1, 2, \dots, m$ ) に対しては全て0の要素であり、健常群 ( $i=m+1, m+2, \dots, n$ ) に対しては第  $t$  時期に観測値があれば第  $t$  列が1でその他が0である。 $\mathbf{B}_j = (\beta_{j1}, \dots, \beta_{jn})'$  は回帰係数ベクトルである。 $\boldsymbol{\varepsilon} = (\varepsilon'_1, \dots, \varepsilon'_n)'$  は誤差ベクトルで、分散共分散行列は  $\boldsymbol{\Sigma} = \text{diag}(\mathbf{V}_1, \mathbf{V}_2, \dots, \mathbf{V}_n)$ 、 $\mathbf{V}_i$  は  $(t_i \times t_i)$  行列であり、同一症例内の相関を表すために非構造的（各要素が異なる）を仮定する。

最小二乗法により推定された係数  $\hat{\mathbf{B}}_j$  とコントラストベクトル  $\mathbf{c}$  を用いて  $t$  統計量  $\mathbf{T}_j$  は

$$\mathbf{T}_j = \mathbf{c}\hat{\mathbf{B}}_j / \text{se}(\mathbf{c}\hat{\mathbf{B}}_j)$$

で与えられる。ただし  $\text{se}(\cdot)$  は標準誤差を表す。例えば、測定期間全体での群間比較の場合、 $\mathbf{c} = (0, 0, 1, 1, 1)'$  と与えられる。これらボクセル毎の  $t$  統計量の値をある閾値より高いものを脳画像にオーバーレイすることにより群間で有意に異なる萎縮部位を表示する事ができる。

プロペンシティスコアは次のロジスティック回帰モデルから推定する。

$$\Pr(Z=1 | \mathbf{X}) = \text{expit}(\mathbf{b}'\mathbf{X})$$

ただし  $\text{expit}(x) = \exp(x) / (1 + \exp(x))$ 、 $\mathbf{b}$  は回帰係数ベクトルである。推定された  $\mathbf{b}$  及び各症例の共変量値を用いてプロペンシティスコアが算出される。共変量は年齢と全脳容積を用いる。

回帰モデルはボクセル毎にあてはめられ多数の検定が行われるため、検定の多重補正が必要となる。Topological FDR (Chumbley et al. 2010) を用いる。これはボクセルの集合であるクラスター単位で補正を行う方法であり、 $\text{FDR} < 0.05$  のクラスターを有意とした。

## 結果

OASIS データに方法を適用した結果を示す。プロペンシティスコアは  $e(X) = 0.0267 \times \text{年齢} - 0.00150 \times \text{全脳容積}$  という式から算出された。コントラストベクトル  $c=(0,0,1,1,1)'$  に対する t 統計量を計算し統計画像を作成した (図 1)。その統計画像において見いだされている萎縮部位は頭頂連合野や頭頂側頭葉あたりで空間認知や時間・場所の認識に関係があると言われている。

プロペンシティスコアの有無による影響を調べた。両者において萎縮部位は同じ似たような部位であったが、有りの場合に有意となったクラスターにおけるボクセル数は 2,451 であり、無し の 2,403 より多く、共変量調整により群間差の検出力が高まった可能性が示唆された。

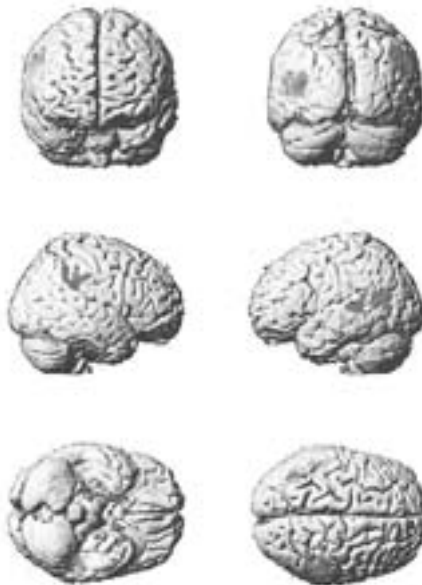


図 1 コンバート群において有意に萎縮している部位

## 考察

本研究では脳画像の経時測定データを用いて認知症発症する群と健常群との比較を行った。回帰モデルによる群間比較を行い、共変量調整にはプロペンシティスコアを用い、意味のある部位に差があることが示唆された。この解析は初期のものでありいくつかの発展が考えられる。

共変量の調整にプロペンシティスコアを用いたが、その算出のために使用する共変量をどのように選択するのかということの検討を加えたい。今回はロジスティック回帰モデルにおいてより有意な関係を示した 2 つの変数を使用した。

今回は用いなかった 64 例のベースライン時に認知症と診断された症例についても解析を行うことが考えられる。1 つは 51 例の症状を維持した群と残り 13 例の症状を悪化させた群との比較である。さらにはこの症状は調査票によるものであるもので、時間が経過するにつれて画像から悪化か否かを判断し、その悪化群の背景を調べることも意義のあることであると考えられる。

認知症発症を予測するモデリングへ発展させる。このためには荒木、川口、山下 (2011) で開発されたような目的変数をコンバート群か健常群かの二値にし、入力を画像とする高次元ロジスティック回帰モデルを適用する事が考えられる。この際に、その方法に加え時間の相関を考慮したモデリングが必要となる。今回用いたモデリングはこの発展にも有効であると考えられる。

今後はこのような事を継続して研究し成果をあげていきたいと考えている。こうして、これまでは目に見えない疾患であった精神疾患を可視化さらには量的な評価を可能とし、臨床診断そして医療現場でのデータ解析へ貢献でき、脳障害および脳疾病の早期発見及び原因解明さらには治療法の開発が期待される。



## 参考文献

- [1] 荒木 由布子、川口淳、山下 典生 (2011). 関認知症早期発見のための三次元脳画像に基づく関数データ解析. 2011 年度 統計関連学会連合大会予稿集 p301.
- [2] Ashburner J, Friston KJ (2000). Voxel-based morphometry — the methods. *Neuroimage* 11: 805-21.
- [3] Chumbley J, Worsley K, Flandin G, Friston K. (2010). Topological FDR for neuroimaging. *Neuroimage*. 15; 49 (4) : 3057-64.
- [4] Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, Ohnishi T, Hirao K, Yamashita F, Asada T, Iwabuchi S, Samejima H. (2005). Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neuroscience Letters*. 382 (3): 269-74.
- [5] 松田博史、朝田隆 (編集) (2010). 見て診て学ぶ認知症の画像診断. 永井書店.
- [6] Williamson E, Morley R, Lucas A, Carpenter J. (2011). Propensity scores: From nave enthusiasm to intuitive understanding. *Statistical Methods in Medical Research*, in press.

## 留学中の思い出

### バイオ統計学の本場より

私は 2006 年の秋から二年間アメリカのノースカロライナ州チャペルヒルにありますがノースカロライナ大学のバイオ統計学部門に留学しました。ここは 2009 年で 60 周年という伝統があり、Faculty 約 50 名、学生約 150 名のアメリカでも有数の部門です。私はそこで脳の機能を測定する手段の 1 つである functional magnetic resonance imaging (fMRI) データの統計解析手法の開発に従事し、Young Truong 先生の師事を仰ぎました。Truong 先生からは時には白熱する議論の機会を多く頂き、モチベーションを高く保ち続けられるようご配慮頂きました。さらに海外生活の面でも大変お世話になりました。先生のご指導のおかげで、研究成果をアメリカ統計連合大会で発表する事が出来ました。私の研究室はバイオ統計学部門の Gary Koch 先生の Lab に博士課程の学生と共に席を頂きました。研究室には多国籍の留学生が在籍し、お互いの国のことや研究について話をして有意義な時間を持つ事が出来

ました。週末には Koch 先生と臨床試験における解析手法の研究を行い、成果が *Biometrics* 誌に採択されました。先生方とは日本に帰った今でも共同研究を続けています。

BANYU FELLOWSHIP PROGRAM のおかげでとても貴重な二年間を過ごす事が出来ました。今後もこの経験を活かし、日本のバイオ統計学の更なる発展に貢献していきたいと思います。



お世話になった先生方と

# 慢性腎臓病患者の治療対象血圧値および 降圧目標の検討

二宮 利治 九州大学病院 腎高血圧脳血管内科 助教  
TOSHIHARU NINOMIYA

[経 歴] 平成 5 年 3 月:九州大学医学部卒業  
平成 7 年 6 月:九州大学病院・医員  
平成 12 年 3 月:九州大学大学院内科系博士課程卒業  
平成 12 年 4 月:九州大学病院・医員  
平成 15 年 4 月:九州大学大学院病態機能内科学・学術研究員  
平成 18 年 10 月:シドニー大学ジョージ国際保健研究所留学  
平成 23 年 4 月:九州大学病院 腎高血圧脳血管内科・助教  
[専 門] 腎臓  
[趣 味] 釣り  
[E-mail] nino@intmed2.med.kyushu-u.ac.jp



## 要 約

まず、Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study (PROGRESS) 研究において、慢性腎臓病の有無別に心血管病や脳卒中発症の予防における降圧治療の有効性を検討した。その結果、慢性腎臓病の有無に関わらず降圧治療は約 30%心血管病や脳卒中発症を予防した。また慢性腎臓病患者において、治療開始時の血圧値別に治療効果を検討したところ、収縮期血圧 140mmHg 以上の群のみならず 140mmHg 未満の群においても、降圧治療は約 30%脳卒中発症を予防した。このように、GFR 低下者の心血管病を予防する上でより厳格な血圧管理が有効であることを証明した。

続いて、Action in Diabetes and Vascular disease : preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) 研究において、糖尿病性腎症の発症に対する降圧治療の予防効果を治療前の血圧レベル別に検討した。ペリンドプリルとインダパミドによる降圧療法は、治療前の血圧レベルに関わらず腎症の発症及び進行のリスクを約 20%減少させ、その効果は血圧 120/70 mmHg 未満の群においても認められた。また、心血管病発症や腎不全進行のリスクに対するアルブミン尿と腎機能の影響を検討した結果、治療前のアルブミン尿の増加と GFR の低下は互いに独立した心血管病発症や腎不全進行の有意な危険因子であることを明らかにした。

さらに、世界各国の様々な降圧療法の大規模臨床研究の患者データを統合したメタ解析である Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC) 研究にも参加した。この研究では、高齢者において降圧療法の心血管病予防における有効性を報告したその他、数編の系統的レビューを行った。

## 研究内容

2006年より3年間オーストラリア・シドニー大学のジョージ国際保健研究所に留学し、さまざまな臨床研究に参加し、研究立案やデータ解析を経験した。

まず、Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study (PROGRESS) 研究に参加した。PROGRESS 研究は、脳血管障害の既発症者 6,105 名において、ペリンドプリルとインダバミドによる降圧療法が、脳卒中再発や心血管病発症の予防に有用であることを証明した無作為化臨床研究である。この研究において、腎機能低下の有無別に心血管病や脳卒中発症の予防における降圧治療の有効性を検討した。その結果、腎機能低下の有無に関わらず降圧治療は約 30% 心血管病や脳卒中発症を予防した (図 1)<sup>1</sup>。5 年間に 1 例の心血管病発症を予防するために必要な治療数 (Number Needed to Treat) は GFR 60 ml/分/1.73m<sup>2</sup> 以上の群では 19 名、GFR 60 ml/分/1.73m<sup>2</sup> 未満の群では 11 名で、GFR 低下群において降圧療法の絶対効果がより大きかった。また、腎機能低下者において治療開始時の血圧値別に治療効果を検討したところ、収縮期血圧 140mmHg 以上の群のみならず 140mmHg 未満の群においても、降圧治療は約 30% 脳卒中発症を予防した<sup>2</sup>。このように、腎機能低下者の心血管病を予防する上で、より厳格な血圧管理が重要であることを証明した。

続いて、Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) 研究に参加した。ADVANCE 研究は、高リスク 2 型糖尿患者 11,140 名において、降圧療法と厳格な血糖管理が糖尿病関連合併症発症に及ぼす影響を検討した 2 因子無作為化臨床試験である。血圧コントロール試験では、ペリンドプリルとインダバミドによる降圧療法が、心血管病死亡のみならず糖尿病性腎症の進行予防にも有効であることを示した。さらに、この研究ではヘモグロビン A1c 6.5% 未満を治療目標とした厳格な血糖管理は、腎症の進行予防に有効であることも明らかにした。この研究において、糖尿病性腎症の発症に対する降圧療法の予防効果を治療前の血圧レベル別に検討した。ペリンドプリルとインダバミドによる降圧療法は、治療前の血圧レベルに関わらず腎症の発症及び進行のリスクを治療前の血圧レベルに関わらず腎症の発症及び進行のリスクを約 20% 減少させ、その効果は約 20% 減少させ、その効果は血圧 120/70 mmHg 未満の群においても認められた (図 2)<sup>3</sup>。また、降圧療法と厳格な血糖管理の相互作用についても検討用についても検討し、この両方を行うことで、糖尿病性腎症の発症・進行が 33% 低下することを報告した<sup>4</sup>。さらに、心血管病発症や腎不全進行のリスクに対するアルブミン尿と腎機能の影響を検討した成績では、治療前のアルブミン尿の増加と GFR の低下は互いに独立した心血管病発症や腎不全進行の有意な危険因子であること、つまり、GFR 低下者においても、顕性アルブミン尿を有する患者の方が、正常域のアルブミン尿を有する患者に比べ心血管病発症リスクは高く、腎不全が進行しやすいことを証明した (図 3)<sup>5</sup>。なお、興味深いことに、治療後の血圧が良好に管理されている群においても、治療後の尿中アルブミン値が高い者や GFR が低い者は心血管病発症リスクが高かった<sup>5</sup>。以上のことより、2 型糖尿病患者では血圧レベルのみならず、アルブミン尿や腎機能も考慮に入れながら降圧療法を行う必要があることを明らかにした。

メタ解析の手法を学ぶため、Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC) 研究にも参加した。BPLTTC 研究では世界各国の様々な降圧療法の大規模臨床研究のデータベースを収集し、150,000 人以上の患者データを統合したメタ解析を行っている。この研究では、高齢者において降圧療法の心血管病予防における有効性を報告した<sup>6</sup>。

その他にも、蛋白尿と心血管病発症の関係<sup>7,8</sup>、透析患者における心血管病に対する降圧療法の予防効果<sup>9</sup>、造影剤腎症の予防における炭酸水素ナトリウムの有効性<sup>10</sup> について系統的レビューも行った。

なお帰国後は、九州大学病態機能内科学が福岡県久山町で長年にわたり継続している久山町研究に携わり、わが国における慢性腎臓病や認知症、生活習慣病に関する研究を行っている。さら

に、シドニー大学ジョージ国際保健研究所との共同研究を継続している。

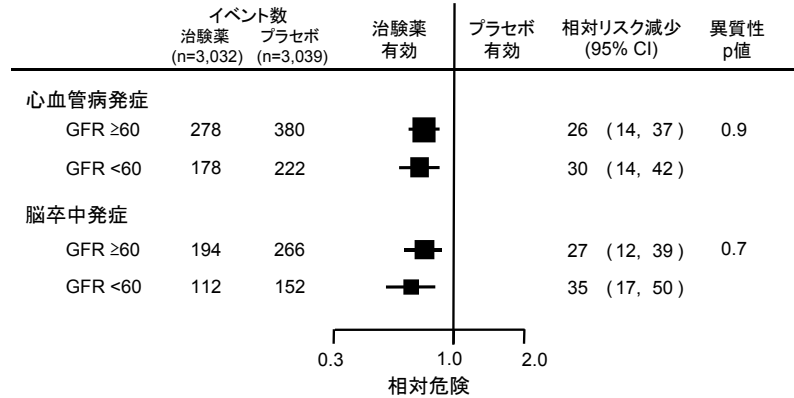


図1.腎機能レベル別にみた心血管病発症に対する降圧療法の効果(相対リスク)  
PROGRESS 6,071名、追跡期間平均3.9年

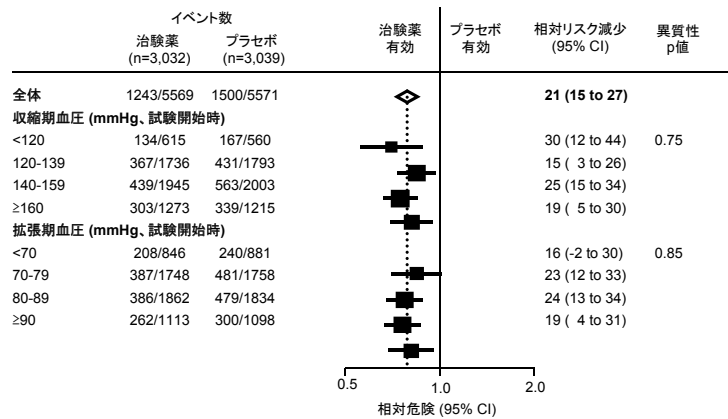


図2.試験開始時血圧値別にみた全腎臓イベントに対する降圧療法の効果  
ADVANCE研究 11,140名、55歳以上、平均4.3年追跡

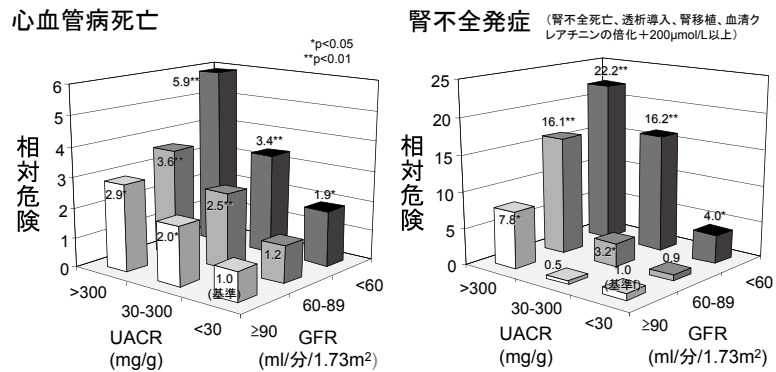


図3.アルブミン尿とGFR低下の2因子が心血管病死亡や腎不全発症に及ぼす影響  
ADVANCE研究 10,640名、55歳以上、平均4.3年追跡(多変量調整)  
調整変数:年齢、性、糖尿病罹患期間、収縮期血圧、高血圧治療、心血管病既往歴、ヘモグロビンA1c、LDL-コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、BMI、心電図異常、喫煙、飲酒

## 参考文献

1. Perkovic V, Ninomiya T, et al. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2766-2772.
2. Ninomiya T, Perkovic V, et al. Kidney Int 2008; 73: 963-970.
3. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, et al. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 883-892.
4. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, et al. Diabetes Care 2009; 32: 2068-2074
5. Ninomiya T, Perkovic V, et al. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 1813-1821 29.
6. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al. BMJ 336: 1121-1123, 2008 23.
7. Ninomiya T, Perkovic V, et al. Am J Kid Dis 53: 417-425, 2009
8. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, et al. PLoS Med 5: e207, 2008
9. Heerspink HJ, Ninomiya T, et al. Lancet 373: 1009-1015, 2009
10. Zoungas S, Ninomiya T, et al. Ann Intern Med 151: 631-638, 2009

## 留学中の思い出

私が海外学術研究員としてオーストラリアのシドニー大学ジョージ国際保健研究所に留学したのは2006年10月でした。この研究所では、世界的に進んだ数多くの臨床研究やメタ解析が行われています。

私は妻と子供2人の4人で渡航しました。私の渡航先での初仕事は住居探しでした。オーストラリアの不動産屋は、日本のように親切に住居を紹介してくれません。借りたい人は、指定の日時に直接住居の下見に行き、交渉や申請をしなければなりません。英会話が苦手な私は、不動産屋に8回ほど電話を途中で切られました。とにかく語学力が無く苦勞しました。カフェでカプチーノを注文したはずなのに「a cup of tea」が運ばれてきたりしました。しかし、海外生活2年目にもなるとかなり慣れて、自動車事故にあった際も、相手の保険会社と直接交渉して保証してもらうこともできました。

留学中の研究活動は大変楽しいものでした。私の上司や仲間は皆素晴らしい方々ばかりで、公平に私に向き合ってくれました。研究において、上下関係は殆ど関係ありませんでした。教授の意見

に批評を加えても、教授も立腹されることはありませんでした。また、私生活でも度々夕食やハイキングなどにも誘ってくださいました。彼・彼女らとは帰国後も共同研究者としてのみならず、友人として連絡を取っています。

この留学で、私は一生の宝物となる経験と出会いをすることができました。最後に、このような有意義な留学生活を送る機会を下さったBanyu Fellowship Programの関係者の皆様に心より御礼申し上げます。



ジョージ国際保健研究所腎臓部門の人との夕食会。左から、Dr. Alan Cass、Dr. Vlado Perkovic、Dr. Hiddo J. Lambers Heerspink、私、Dr. Sophia Zoungas



---

# 特定臨床分野全体のエビデンス統合を目指した システマティックレビューとメタアナリシス

---

寺澤 晃彦

TERUHIKO TERASAWA

藤田保健衛生大学医学部内科（七栗サナトリウム）  
准教授



【経 歴】 1996年名古屋大学医学部卒業、2001年 University of California San Francisco で臨床研修および臨床疫学研鑽、2003年国立病院機構名古屋医療センター血液内科医師および同臨床研究センター研究員併任、2007年名古屋大学大学院医学研究科博士課程修了、2007年 Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center, Tufts University 留学、2010年より現職。

【専 門】 臨床疫学、エビデンスに基づく医療（EBM）

【趣 味】 音楽鑑賞

【E-mail】 terasawa@fujita-hu.ac.jp

---

## 要 約

---

医学研究の進歩に伴い多くの治療・検査が開発され、1つの臨床状況に複数の競合する医療介入が利用可能となり、ユーザーの選択肢は複雑化している。このような状況でエビデンスの全体性を評価する新しいシステマティックレビュー、メタアナリシスの方法が開発、応用されている。今回悪性疾患の診療に利用されている治療・検査介入に対しエビデンスマッピングとネットワークメタアナリシスを実施し、広範で複雑な互いに関連し合う臨床研究データの統合を行った。慢性リンパ球性白血病の初回治療を評価した7,926人を含む25件のRCTのネットワークメタアナリシスでは、従来からの化学療法と比較し、生存を有意に改善する新規治療法はなかったが、複合エンドポイントである無進行生存は新しく開発された治療法では有意に改善していた。多発性骨髄腫の初回治療を評価した11,762人を含む40件のRCTのネットワークメタアナリシスでは、従来の化学療法と比較し、新しい治療の開発にともない全生存は有意に改善されていたが、大量化学療法と新規薬剤を含む治療法の差は明らかではなかった。無進行生存でも同様の傾向が示された。グリオーマ診療において陽電子放出断層検査（PET）を評価した329件の臨床研究においてエビデンスマッピングを実施した。大多数の研究はphase 1または2の段階で治療前の予後予想と治療後再発評価が最もよく研究されていた。患者の重要なアウトカムを検討した高いphaseの研究は限られていた。18F-FDGと11C-MET以降に開発された新規トレーサーのデータは限られていた。780人を含む26件の研究が治療後の再発評価を実施しており、診断精度のメタアナリシスでは18F-FDGと11C-METはCTやMRIで再発が疑われる患者を確定診断する目的で同様に中等度の診断精度があると考えられた。異なるPETトレーサー間および他の画像検査との比較データは限られており、これら进行评估する前向き試験の必要性が示唆された。

## 研究内容

### 1. はじめに

医学研究の進歩に伴い疾患メカニズムの理解が進み、多くの治療・検査が開発されてきている。実際の臨床現場においても、複数の競合あるいは併用する治療や検査戦略が可能な状況が増加し、ユーザーの選択肢は益々複雑化している。一方、個々の介入による効果の優劣を考えるベースとなる治療研究や臨床検査研究は多くの場合特定のステークホルダーが主導権を持ち、様々な目的で実施されている。あるステークホルダーに興味ある重要なアウトカムや、その比較効果が必ずしも系統的かつ網羅的に評価されているわけではない。

システマティックレビューおよびメタアナリシスは既存の1次研究を系統的・定量的に統合する2次研究の方法で、根拠に基づく医療（EBM）実践の重要な土台の1つである。従来は特定の臨床状況において限定・特定の治療法の効果や検査から得られる診断・予後予想の研究データに対してこれらの方法を実施し、いわゆる「焦点を絞った」データの統合が行われてきた。近年になり、臨床介入の諸要素が広範かつ複雑となり、これを評価するシステマティックレビューおよびメタアナリシスの方法も進出し、エビデンスの全体性を評価する方法が応用されてきている（1）。

エビデンスマッピングは、広範で複雑な互いに関連する臨床テーマにおける全ての既報研究を網羅的に評価し、研究内容の集中度、研究デザイン、特性等を記述する観察研究である（2）。「焦点を絞った」従来のシステマティックレビューと異なり、個々の研究の詳細な評価や研究結果を定量的に統合することは必ずしも実施せず、むしろエビデンスギャップの同定やシステマティックレビューを実施して詳細に評価すべき「より絞られた」テーマを効率よく同定する役割がある。新規開発中の医療技術に対して将来性の予想や現状評価目的でエビデンスマッピングが実施される場合は特にホライズンスキニングと呼ばれることがある。

一方、同一の臨床テーマにおける競合する医療介入に対して臨床研究の結果を網羅的かつ定量的に統合する方法としてアンブレラレビュー、複数治療のメタアナリシス（ネットワークメタアナリシス）が近年開発されている（3）。アンブレラレビューは現存する直接比較のデータのみに関して従来からのシステマティックレビューとメタアナリシスで比較効果の検討を行う方法であるのに対し、複数治療のメタアナリシスは直接比較に加え、共通の介入から推定する間接比較のデータを統計学的に統合し、エビデンスの全体性から定量的に比較効果を検討できる方法である。

今回は比較的頻度の高い造血器悪性疾患と中枢神経系悪性疾患の例で実際の臨床で応用されている治療・検査介入に対してエビデンスマッピング、ネットワークメタアナリシスを実施した。エビデンスの全体性と比較効果に重点を置き、広範で複雑な互いに関連し合う臨床研究のデータの統合の実際を紹介する。

### 2. 慢性リンパ性白血病（CLL）のファーストライン治療における比較効果研究とネットワークメタアナリシス（4）

CLLは最も頻度が高い白血病で、治療抵抗性の造血器悪性腫瘍である。1970年代より化学療法の研究開発が進み、アルキル化剤単剤、多剤併用療法、プリンアナログ、化学免疫療法、新規薬剤などが確立されてきている。しかし、これらの治療法には治療研究グループの研究仮説や治療薬開発者側の承認審査目的に沿った限られたランダム化比較試験（RCT）での直接比較のデータが存在するのみで、全体としての比較効果は明らかでない。CLLのファーストライン治療を評価した全てのRCTに関してシステマティックレビューとネットワークメタアナリシスを実施した。データベース検索から7,926人を含む25件のRCTを評価した。従来からの治療であるchlorambucilと比較し、全生存で凌駕する新規治療法はなかった。複合エンドポイントである無進行生存ではfludarabine併用療法（HR 0.43, 95% Credible Interval, CrI: 0.30-0.66）、fludarabine-rituximabによる化学免疫療法（HR 0.24, 95% CrI: 0.13-0.51）、そして新規薬剤bendamustine（HR 0.23, 95% CrI: 0.13-0.42）がchlorambucilより有意に優れていた。治療関連死のデータは極めて限られていた。専門家主導の臨床ガイドラインでは化学免疫療法が推奨されているが、chlorambucilと比較し生存が有意に改善される新規治療の証拠はないと考えられた。

### 3. 多発性骨髄腫 (MM) のファーストライン治療における比較効果研究とネットワークメタアナリシス

MMは高齢者に頻度が高い治療抵抗性の造血器悪性腫瘍である。CLL同様1970年代より化学療法の研究開発が進み、アルキル化剤単剤、多剤併用療法、自家移植併用大量化学療法、複数回の自家移植併用大量化学療法、新規薬剤などが確立されてきている。しかし、CLL同様これらの治療法は治療研究グループの研究仮説や治療薬開発者側の承認審査目的に沿った限られたRCTのデータが存在するのみで、全体としての比較効果は明らかでない。MMのファーストライン治療を評価した全てのRCTに関してシステマティックレビューとネットワークメタアナリシスを実施した。データベース検索から11,762人を含む40件のRCTを評価した。MP療法を含む従来からの化学療法と比較し、大量化学療法1回(HR 0.75, 95% CrI: 0.66-0.84)、大量化学療法2回(HR 0.55, 95% CrI: 0.42-0.70)、新規薬剤を含む治療(HR 0.72, 95% CrI: 0.64-0.82)、新規薬剤治療後の大量化学療法(HR 0.67, 95% CrI: 0.58-0.78)の全てで全生存が有意に改善された。大量化学療法1回と比し大量化学療法2回の方が有意な全生存の改善が示唆されたが(HR 0.74, 95% CrI: 0.59-0.93)、新規薬剤にさらなる生存の改善は示されなかった。複合エンドポイントである無進行生存でも同様の傾向が示された。治療関連死のデータは極めて限られていた。専門家主導の臨床ガイドラインでは積極的な新規薬剤の初回治療への導入が推奨されているが、大量化学療法と比較して生存が有意に改善される証拠はないと考えられた。

### 4. グリオーマの診療方針を決める陽電子放出断層撮影 (PET) の臨床研究のエビデンスマッピングと再発評価の診断精度に関するシステマティックレビュー (5,6)

グリオーマは最も頻度が高い脳腫瘍で、組織グレードにより多様な臨床像をとる。グリオーマ診療のあらゆる場面で画像診断が重要な診断・治療方針のガイドとなり、現時点ではガドリニウム造影MRIが標準検査である。しかし、造影剤陰性病変、治療後の変化などMRIで評価困難な臨床状況は多く、新規画像検査技術の導入が期待されてきた。現時点では従来からのトレーサーである18-fluorine-fluorodeoxyglucose (18F-FDG)をはじめ、11-carbon methionine (11C-MET)、18-fluorine fluoroethyltyrosine (18F-FET)、18-fluorine fluorothymidine (18F-FLT)などの新規トレーサーを使用した機能画像検査であるPET、perfusion MRIやMR spectroscopy等の新規技術を導入したMRIの役割が期待されている。今回はPETを軸に、エビデンスマッピングで現状の臨床研究の全体像とトレンドをとらえ、詳細なデータ統合実施に値する臨床テーマを選択した。データベース検索から10人以上のグリオーマ患者を評価した329件の臨床研究を評価した。204件(61%)は臨床検査研究のphase 1(所謂検査として臨床応用可能かどうかを検討した研究)であり、エビデンスマッピングからは除外した。患者アウトカムを検討した131件の研究中大多数(119件、90%)はphase 2(診断精度を検討した研究)でありphase 3以上のアウトカムを検討した研究は限られていた。18F-FDGと11C-METを評価した研究がほとんどであり(118件、90%)、新規トレーサーのデータは限られていた。検査状況としては治療前の予後および組織グレード予想(51件、39%)と治療後再発評価(32件、24%)が最もよく評価されていた。

このエビデンスマッピングの結果に基づき、再発評価の検査精度についてシステマティックレビューを行った。780人を含む26件の研究を評価した。研究に採用されていた治療は多様であり、PETの再発陽性診断基準も標準化されていなかった。診断精度のメタアナリシスでは18F-FDGの要約感度は0.77(95% CI, 0.66-0.85)、要約特異度0.78(95% CI, 0.54-0.91)であり、11C-METでは要約感度は0.70(95% CI, 0.50-0.84)、要約特異度は0.93(95% CI, 0.44-1.0)であった。サブグループ解析、メタ回帰分析では診断精度に影響を及ぼす特定の因子は同定されなかった。新規トレーサーのデータは限られていた。トレーサ間の直接比較およびPETと他の画像モダリティとの直接比較データは限られており、ネットワークメタアナリシスは実施しなかった。18F-FDGと11C-METはCTやMRIで再発が疑われる患者で同様に中等度の診断精度であった。比較データは限られており、比較効果検討のためにはこれらを評価する前向き試験の必要性が示唆された。

## 参考文献

1. Sutton AJ, Cooper NJ, Jones DR. Evidence synthesis as the key to more coherent and efficient research. BMC Medical Research Methodology 2009; 9: 29.
2. Arksey H, O'Malley L. Int J Soc Res Methodol 2005; 8: 19-32.
3. Ioannidis JP. Integration of evidence from multiple meta-analyses: a primer on umbrella reviews, treatment networks and multiple treatments meta-analyses. CMAJ 2009, 181: 488-493.
4. Terasawa T, Trikalinos NA, Djulbegovic B, Trikalinos TA. Comparative efficacy of first-line therapies for advanced-stage chronic lymphocytic leukemia: a multiple-treatment meta-analysis. (Submitted)
5. Nihashi T, Dahbreh IJ, Terasawa T. Diagnostic accuracy of PET for recurrent glioma diagnosis: a meta-analysis. (Submitted)
6. Nihashi T, Terasawa T. Positron emission tomography in the clinical management of glioma: an evidence mapping. (Submitted)

## 留学中の思い出

### Ohlin's Bakery のドーナツ：エビデンス統合の原動力？

私が留学しましたタフツ大学医療センター臨床研究健康政策研究所・臨床エビデンス統合センター（通称タフツ EPC）はマサチューセッツ州ボストン市のダウンタウンの中心部にあり、ちょうど中国人街に隣接した場所に建物があります。アットホームで常に笑い声の絶えない研究室です。しばらくいればすぐに気づく事といえば、スタッフ（特定者のみ？）がとても甘いもの好きだということです。プロジェクトミーティングともなればいろいろな甘いものが所狭しとテーブルに広がります。

ここで定番なのが数週毎に出てくる Ohlin's Bakery（ボストン近郊ベルモント市）のドーナツです。マサチューセッツやボストンといえば間違いなく Dunkin' Donuts という名前が出てくるのですが、タフツ EPC では Ohlin's Bakery のドーナツこそがボストン、マサチューセッツ 1 番（否、アメリカでも！）という認識で一致しています。数ある中でもたっぷりクリームの「チョコレートカスタード」がスタッフ（共通の？）一番のお気に入りです。

もともとはある特定のスタッフが金曜日の朝食用に 1 つ 2 つだけ買うのは寂しいという事でたくさん買ってきたというのが始まりだそうです。すっかり定番となってしまう、少なくとも月に 1・2 回は共用キッチンやカンファレンステールの上に甘い香りで現われ、コーヒー・紅茶のよい御供となっています。

ボストン近郊を訪れた方は Dunkin' Donuts だけでなく、Ohlin's Bakery のドーナツも是非お試しを（Note: no conflicts of interest disclosed）。



食べ過ぎは脂質異常症に注意！

# 小児科診療における 母親の産後うつ病スクリーニング

三品 浩基

HIROKI MISHINA

京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系医療疫学  
研究員



【経 歴】 2001年 兵庫医科大学医学部 卒業、2001年 兵庫医科大学附属  
病院小児科 研修医、2003年 国立成育医療センター 総合診療部レジデント、  
2008年 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系 専門職学位課程修了、  
2008年 University of California, San Francisco 留学、2009年 京都大学大学  
院医学研究科社会健康医学系医療疫学 特定助教、2010年より現職。

【専 門】 小児科、公衆衛生、医学教育

【趣 味】 ランニング

【E-mail】 Hiroki.mishina@gmail.com

## 要 約

米国留学中を含め、現在にかけて取り組んでいる研究テーマが3つあります。1：小児科診療における母親の産後うつ病スクリーニングに関する研究、2：診療の質の測定に関する研究、3：医師の臨床研究教育に関する研究です。それぞれのテーマについて行った最近の研究成果を以下に報告させていただきます。

## 研究内容

### 研究テーマ1：乳幼児健診で小児科医は母親のうつ傾向を検出できるか？

#### 【背景と目的】

近年、母親のうつ病のスクリーニングに二質問法が有用であることが報告されている。二質問法を用いた教育的介入を小児科医に行うことによって、1か月乳児健診における母親のうつ病の認識の精度が改善するかどうかを検討した。

#### 【方法】

東京にある小児病院1施設において、小児科レジデントに対して教育的介入を行った。介入効果は前後比較により評価した。介入は、産後うつ病についての一般的知識、産後うつ病の児への影響、二質問法の使用方法、産後うつ病の治療方法についての講義である。1か月乳児健診で16人の小児科レジデントが267組の母児を診察し、レジデントはカルテに母親の産後うつ傾向の有無を記録した。また児の診察の前に、母親の産後うつ傾向の有無をエジ



ンバラ産後うつ病質問紙票（EPDS）によって調査した。診察中はレジデントはEPDSの結果を知らされていない。EPDSをゴールドスタンダードとし、母親の産後うつ傾向に対する小児科レジデントの検出の感度、特異度を算出し、介入前後で比較した。

#### 【結果】

EPDSの得点による産後うつ傾向の有病割合は15.4%であった。介入前の小児科レジデントの検出の感度は8%と低く、特異度は98%であった。介入後の感度は12%、特異度は96%であり、統計学的有意差を認めなかった。小児科レジデントは母親のうつ病検出の障害として、母親に生じうるスティグマへの恐れ、うつ傾向について話合うことを母親が受け入れてくれるかが不明であること、診察時間の不足、うつ病の診療技術に自信がないなどを挙げた。

#### 【考察】

小児科レジデントの産後うつ傾向に対する検出感度は低く、二質問法を用いた教育的介入を行った後も感度に有意な変化は認めず低いままであった。小児科診療におけるスクリーニングの障害を減じるためのさらなる工夫が必要である。

表1 Table. Performance of pediatric resident identification of mothers with depressive symptoms before and after intervention (n=267).

Depressive symptoms	Intervention		p value
	Before (n=154)	After (n=113)	
Instrument			
EPDS Score $\geq$ 9, %	15.6 (24/154)	15.0 (17/113)	0.9
Two Question Score $\geq$ 1, %		31.0 (35/113)	
Pediatrician Recognition, %	3.2 (5/154)	5.3 (6/113)	0.4
Performance of pediatricians*			
Sensitivity, %	8 (2/24)	12 (2/17)	0.72
Specificity, %	98 (127/130)	96 (92/96)	0.43
Predictive value, %			
Positive	40 (2/5)	33 (2/6)	0.82
Negative	85 (127/149)	86 (92/107)	0.87

\*Pediatrician identification of postpartum depression was compared to results of the EPDS

## 研究テーマ2：3ヵ月未満の乳児の発熱に対する診療の質の測定

#### 【背景と目的】

3ヵ月未満の乳児の発熱に対する診療指針はいくつかあるが、診療の質はこれまで評価されていない。今回 Quality Indicator (QI) を用い、QI 遵守率によって3ヵ月未満の乳児の発熱に対する外来診療の質を測定した。

#### 【方法】

2005年から2009年の間に、2病院の一般小児科外来および救急外来を受診した発熱（38.0℃以上）を伴う3ヵ月未満の乳児を解析対象とした。対象者のカルテから後方視的にデータを収集し、Guttmanらの開発したQIの遵守率（項目1-3は日齢0-27の新生児に関する項目、項目4-6は日齢28-90の乳児に関する項目）を算出した。

#### 【結果】

対象者126名（新生児23名、乳児103名）のQI遵守率は、項目1フルセプシスワークアップを受けた患者の割合：13%、2.入院管理になった患者の割合：65%、3.抗菌薬の静注を受けた患者の割合：30%、4.血液および尿培養検査が行われた患者の割合：61%、5.血算の検査を受けた患者の割合：93%、6.救急外来からの帰院患者のうち、治療計画が記載されている割合：39%であった。

#### 【考察】

QIの遵守率が50%に満たない項目が複数あり、推奨されている診療指針と実際の外来診療と

の間にギャップが存在することが示唆された。今後さらに症例の集積を進め、QI 遵守率に関連する要因の分析を行いたい。

表 2 Table. Quality indicator compliance rate (N=126)

Age (days)	Quality Indicators	Compliance rate (n)
0-27	Patients receiving full septic workup, %	13.0 (3/23)
0-27	Patients admitted to hospital, %	65.2 (15/23)
0-27	Patients receiving IV antibiotics, %	30.4 (7/23)
28-90	Patients whose blood and urine was cultured, %	61.2 (63/103)
28-90	Patients who had a complete blood count drawn, %	93.2 (96/103)
28-90	Patients discharged from the ED with a written care plan, %	39.3 (11/28)*

\*Twenty eight of 103 patients discharged from the emergency department (ED).

### 研究テーマ 3：臨床研究教育におけるメンタリングの促進・阻害因子の探索的研究－メンティーのインタビュー調査から

#### 【背景と目的】

北米では、メンター制度が医学領域の研究成果の達成のみならずキャリア形成、研究資金獲得にとって有用な教育システムとして認められている。わが国の医学研究教育においてもメンター制度を活用するにあたり、その試行経験から、メンタリングの促進因子と阻害因子を検討することが重要と考える。

#### 【方法】

メンター制度下で臨床研究の実施経験がある医師 12 人を対象として、メンタリングの促進因子および阻害因子を探索するインタビュー調査を行った。対象者に対し、一対一の個人インタビューを行った。録音したインタビューの逐語録を質的に分析し、メンタリングの促進因子と阻害因子を抽出した。

#### 【結果】

促進因子として、メンティーのレベルの適切な評価、メンティーの考えているキャリアパスの把握、コミュニケーションの双方向性、身近な先輩研究者の存在が抽出された。阻害因子として、メンターの忙しさ、相談内容のレベルの低さについてのメンティーの不安、メンター・メンティー間の上下関係が抽出された。施設におけるメンタリングの評価制度、およびメンターの教育制度がメンタリングの促進に必要な対策として期待された。

#### 【考察】

今回抽出された因子を、メンターの育成に活用することで、メンタリングの質が向上することが期待される。しかし、本研究の対象者は京都大学に在籍し研究を継続している医師に限られたため、臨床研究実施へのモチベーションが高く、比較的良好なメンタリングの経験を有する者に偏った可能性がある。今後は所属施設の異なる医師にも対象の範囲を拡げ、メンタリングの促進・阻害因子について多角的に評価を進める必要がある。

## 参考文献

1. Hiroki Mishina, Yasuaki Hayashino, Takayama JI, Mari Kasahara, Shuniti Fukuhara. Can pediatricians accurately identify maternal depression at well-child visits? *Pediatrics International* 2010; 52 (2): 284-289.
2. Hiroki Mishina, Makiko Ozaki, Yasuaki Hayashino, Kyosuke Sakamoto, Hitoshi Nishida, Daisuke Hata, Jun Fujikawa, Mikio Goto, Tetsuya Ueba, Shunichi Fukuhara. Measuring quality of care for infants less than 3 months old with fever using quality indicator. *Pediatrics International* 2011; 53 (3): 412-413.
3. 三品浩基、横山葉子、Mitchell D Feldman、角館直樹、福原俊一. 臨床研究教育におけるメンタリングの促進・阻害因子の探索的研究 - メンティーのインタビュー調査から . *医学教育* 2011; 42 (2): 75-80.

## 留学中の思い出

### 新型インフルエンザ

私が米国留学中に世界規模で新型インフルエンザが流行しました。メキシコで多数の若者が新型インフルエンザで死亡し、そこから感染が拡大したとされています。

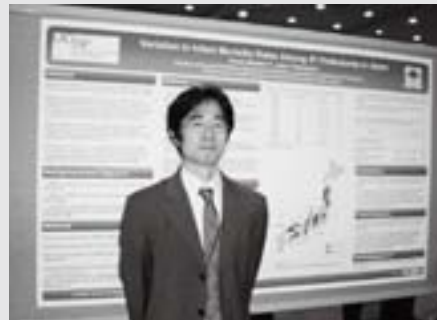
日本の私の母親からは、外出時には必ずマスクをするよう電話で指示がありました。日本のニュースをテレビでみると、たしかに街ゆく人はほぼ全て顔にマスクを付けていました。救急外来は検査待ちでパンク状態のようでした。そのころ、私自身は感染の脅威はどこか遠くで起きている出来事のように感じましたし、周囲の人の生活にもとくに変化がみられませんでした。店でマスクや保存食が売り切れてしまうこともありませんでした。

興味深いことに、留学先の大学病院の医師でさえマスクを着用している人はほとんどみかけませんでした。日本の様子を知った私のメンターが、健康人のマスク着用効果にエビデンスがあるのかと私に聞きましたので、日本人はマスクがと

ても好きなのだと思いますと答えました（効果のほどは即答できませんでした）。

妻は近所のコミュニティセンターで鼻腔に噴霧するタイプのインフルエンザワクチン（痛みがない）を接種してきました。とても低価で接種でき、米国ではワクチンの開発や普及に余念がないようでした。

世界的な惨事でしたが、同じウイルスに対して国によって全く反応が異なるのは興味深い現象でした。



多くの日本人医師が新型インフルエンザ流行で参加を取りやめた米国小児科学会にて。

---

# 個人データに基づいた 統合解析（メタアナリシス）の方法論の検討

---

村上 義孝

YOSHITAKA MURAKAMI

滋賀医科大学社会医学講座 医療統計学部門  
准教授



【経 歴】 1998年東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻博士課程修了（保健学博士）、1998年大分県立看護科学大学助手、2002年国立環境研究所環境健康研究領域研究員、2005年滋賀医科大学福祉保健医学部門特任講師、2008年滋賀医科大学医療統計学部門准教授、2010年 The George Institute for Global Health 留学、2011年より現職

【専 門】 疫学・生物統計学・保健統計

【趣 味】 読書

【E-mail】 ymura@belle.shiga-med.ac.jp

---

## 要 約

---

2010年2月から1年間の留学を経て日本に帰国して以降、大規模データベースの構築・分析および方法論の開発を主要テーマとし、幅広いテーマに取り組んでいる。

海外留学時代から取り組んでいるアジア・太平洋地域の主要コホート研究を統合したメタアナリシス（Asia Pacific Cohort Studies Collaboration）のデータを使用し、糖尿病・BMIと循環器疾患死亡・発生の関連を検討した。その結果、主要な循環器疾患アウトカムに対する糖尿病既往の影響はBMIによって修飾されないことが示された。それから日本の主要13コホート研究を統合したメタアナリシスであるEPOCH-JAPANにおいて、共同研究者とともに検討を進めている。本データベースを用いて、性・年齢階級別の喫煙による人口寄与危険割合（PAF）と早期死亡者数について検討を行った結果、日本人男性において、喫煙の寄与を示す年齢階級別PAFは他のアジア諸国から報告されたものより大きいことが示された。

現在検討中のものとして健診・医療費突合データベースによる医療費分析がある。この研究は滋賀県全26市町の平均5年間の医療費を前向きに追跡した健診・医療費突合データベースに関する検討であり、本年度は喫煙状況と医療費との関連を性・年齢別に詳細に記述した。その結果、喫煙の医療費に与える影響が年齢階級によって異なり、特に女性40歳代、50歳代での喫煙グレード上昇にともなう医療費増加に注視する必要があると思われる。

これら大規模データベースの分析においては、従来の解析法の枠を超えた方法論の開発・思考の涵養が必須となっており、これら実践を通じて疫学・生物統計学の重要性は示されたと確信している。

## 研究内容

現在取り組んでいるテーマは感染症発生動向調査（感染症サーベイランス）、健康寿命、大腸内視鏡の臨床研究から生活習慣病疫学まで多岐にわたるが、海外留学時代から一貫して取り組んでいるテーマは大規模データベースを対象とした分析と方法論の開発である。これら大規模データベース研究から研究成果の一部を紹介する。

### 1. 糖尿病・BMI と循環器疾患死亡・発生との関連 (Asia Pacific Cohort Studies Collaboration)

(参考文献1)

【目的】冠状動脈疾患、脳梗塞、脳出血そして循環器疾患全体に対する糖尿病既往の影響をBMI (Body Mass Index) のカテゴリ別に検討した。【方法】コホート統合研究である Asia Pacific Cohort Studies Collaboration の31コホート研究（ベースライン年：1966-99、平均追跡期間：2-24年）における男女161,161人を対象とした。統計解析は性・コホートを層とした層別Cox回帰を用い、年齢、収縮期血圧、喫煙を調整・解析した。糖尿病既往は1コホート研究を除き自己申告であった。BMIはWHOアジア基準によって5カテゴリに分割した。【結果】循環器疾患全体に対するハザード比（糖尿病既往あり/なし）は1.83（95%信頼区間:1.66-2.01）であった。全BMIカテゴリを通じ、糖尿病既往のハザード比に関し有意な相違はなかった（ $p=0.19$ ）同様の傾向は冠状動脈疾患（ $p=0.33$ ）、脳梗塞（ $p=0.97$ ）、脳出血（ $p=0.98$ ）でもみられた。【結論】主要な循環器疾患アウトカムに対する糖尿病既往の影響はBMIによって修飾されない。

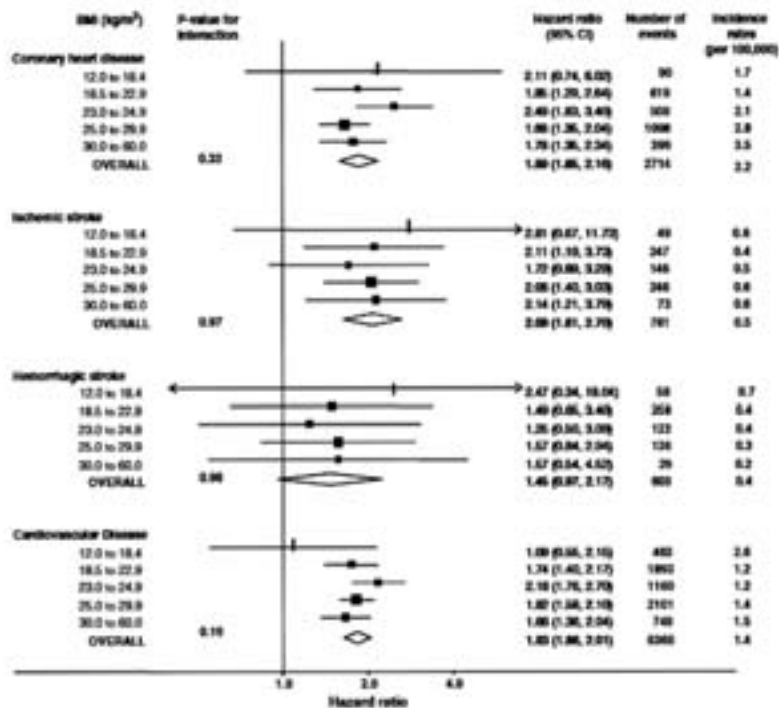


Fig. 1. Hazard ratios for cardiovascular outcomes, adjusted for age, systolic blood pressure, and smoking status, for those with diabetes compared to those without, stratified by body mass index (BMI) categories, and overall in Asia Pacific Cohort Studies Collaboration, of which baseline year 1966-99 and mean follow-up 2-24 years. Bars show 95% confidence intervals. The diamonds show overall results of all BMI categories. The vertical dimension of each diamond indicates the stratum and the horizontal dimension indicates the 95% confidence interval. The p-value is for an interaction between BMI and diabetes.

図 1



## 2. わが国における喫煙による年間過剰死亡数 (EPOCH-JAPAN)

(参考文献：2)

【目的】性・年齢階級別の喫煙による人口寄与危険割合 (PAF) と早期死亡者数について、日本におけるコホート研究の統合解析より推定した。【方法】日本における 13 コホート研究の個人レベルのデータ (40-89 歳の男女合計 183,251 人、男性 69,502 人、女性 113,749 人、ベースライン調査 1987-1995 年、平均追跡期間：10 年) を統合した解析を実施した。ポワソン回帰モデルを用い、性・年齢階級別のハザード比を推定するとともに、喫煙の寄与を示す総死亡の PAF と年間の早期死亡者数を推定した。【結果】喫煙の寄与を示す全体の PAF は男性 24.6%、女性 6.0%であった。日本における喫煙が寄与した年間早期死亡者数の推定値は 121,854 人(男性:109,998 人、女性:11,856 人)であった。年齢階級別 PAF は、男性では 60-69 歳で大きく (47.7%)、女性では 50-59 歳で大きかった (12.2%)。70-79 歳、80-89 歳の高齢群の PAF は男性では各々 15.4%、8.0%、女性では 3.5%、1.5%であった。【結論】日本人男性において、喫煙の寄与を示す年齢階級別 PAF は他のアジア諸国から報告されたものより大きかった。

Table 3  
Age- and sex-specific population attributable fraction for all-cause deaths due to smoking in EPOCH JAPAN and the estimated premature deaths due to smoking in Japan, 2008.

Age groups (years)	Population attributable fraction (%) <sup>a</sup>		Number of all-cause deaths in 2008, Japan <sup>b</sup>		Estimated premature deaths due to smoking	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women
40-49	39.3	1.8	36,851	8,511	6,624	152
50-59	33.6	12.2	52,912	24,629	15,718	2,995
60-69	47.7	6.1	95,137	42,809	45,409	2,591
70-79	15.4	3.5	177,349	99,248	27,259	3,444
80-89	8.0	1.5	163,266	181,883	12,988	2,674
Overall	24.6	6.0	505,415	356,680	109,998	11,856

<sup>a</sup>Sum of population attributable fractions for former smokers and current smokers.  
<sup>b</sup>Number of deaths in 2008 in Japan was obtained from the Vital Statistics of Japan, 2008.

図 2

## 3. 健診・医療費突合データによる医療費分析

(論文作成中)

【目的】滋賀県全 26 市町の平均 5 年間の医療費を前向きに追跡した健診・医療費突合データベースから、喫煙状況と医療費との関連を性・年齢別に詳細に記述した。【方法】対象者は 18 市町、39,156 人 (男性：14,396 人、女性：24,760 人)であった。すべての解析は男女別実施し、性・年齢階級別に喫煙状況と年間医療費との関連を検討した。非喫煙、禁煙、現在喫煙 (1-19 本)、現在喫煙 (20 本以上) の 4 カテゴリに分類、年齢階級は 40 歳代から 70 歳代の 4 カテゴリとした。【結果・考察】男性ではそれほど顕著な傾向が見られなかったものの、女性では 40 歳代 (総医療費の平均; 非喫煙:107,804 円、禁煙:101,965 円、現在喫煙 1-19 本:112,039 円、現在喫煙 20 本以上:170,376 円) および 50 歳代 (非喫煙:137,697 円、禁煙:220,671 円、現在喫煙 1-19 本:191,341 円、現在喫煙 20 本以上:204,735 円) で喫煙のグレード上昇にともなう平均医療費の増加が観察された。【結論】喫煙の医療費に与える影響が年齢階級によって異なり、特に女性 40 歳代、50 歳代での喫煙グレード上昇にともなう医療費増加に注視する必要があると思われる。

## 参考文献

1. Murakami Y, Huxley RR, Lam TH, Tsukinoki R, Fang X, Kim HC, Woodward M. Diabetes confers the same excess risk of coronary heart disease, ischemic and hemorrhagic stroke, regardless of a person's body mass index: evidence from 161,161 subjects in the Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Preventive Medicine (in press).
2. Murakami Y, Miura K, Okamura T, Ueshima H, for the EPOCH-JAPAN Research Group. Population attributable numbers and fractions of deaths due to smoking: A pooled analysis of 180,000 Japanese. Preventive Medicine 2011; 52: 60-5. 82
3. Woodward M, Tsukinoki-Murakami R, Murakami Y, Suh I, Fang X, Ueshima H, Lam TH; Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration. The epidemiology of stroke amongst women in the Asia-Pacific region. Womens Health (Lond Engl). 2011; 7: 305-17.

## 留学中の思い出

「グローバル化」という言葉は使われて久しいですが留学先のシドニーでそれを実感できたことは、何よりの収穫でした。旧宗主国であるイギリス、そしてヨーロッパ諸国はもちろんのこと、近年ではアジア諸国、そしてアフリカ、ラテンアメリカからも人々を受け入れており、色々な文化やものの考え方に会えたことはこれからの研究人生を送る上で大きなプラスになると思います。留学先においても「地域・言語・民族的な考え方の違いを理解し、人間として分かり合う」とは何か、ということを実践しており、その考え方に強く感化されました。

研究所のコンピュータも決して最新でなく、古い建物を大事に使っている一方、Lancetをはじめとする一流国際学術雑誌に日々研究成果を発信しているといのは驚くべき現実でした。「弘法筆を選ばず」と言いますが、疫学・生物統計学にとって必要なものは、ハード面の環境だけでなく、研究に対する個々人の構想力とそれを束ねるリーダーシップであ

ると思いました。1年間の留学ではありましたが、気候・風土に恵まれたオーストラリアというところで過ごすことができ、大変良かったと思います。帰国直前に Queensland 州が大洪水に見舞われました。市民主体の大規模な支援に触れ、オーストラリア人のチャリティー精神の神髄を感じました。今回の海外留学を通じ「豊かな社会とは何か？」という思いを強くしました。万有財団のご支援あったのことと思います。ありがとうございました。



週一回、Woodward 教授に研究指導をうける。

# 同種造血幹細胞移植の長期的治療成績と QOL を改善するための臨床疫学研究

稲本 賢弘 Fred Hutchinson Cancer Research Center,  
YOSHIHIRO INAMOTO Postdoctoral Fellow

## 【経 歴】

2000年 名古屋大学医学部卒業  
2002年 名古屋第一赤十字病院 血液内科  
2006年 社会保険中京病院 血液科  
2009年 名古屋大学大学院医学系研究科博士課程修了  
2009年 Fred Hutchinson Cancer Research Center 留学（現職）

【専 門】 血液・腫瘍内科、造血細胞移植、GVHD

【趣 味】 旅行、トレッキング

【E-mail】 yinamoto@med.nagoya-u.ac.jp



## 要 約

硬化性移植片対宿主病（GVHD）は同種造血細胞移植後に発症する慢性 GVHD の一亜型であるが、その発症頻度、危険因子、移植予後に与える影響は良く分かっていない。本研究では当施設にて 2000 年から 2008 年に初回同種移植を受け慢性 GVHD に対して全身治療を要した連続患者 986 名を解析した。硬化性 GVHD の定義は皮膚硬化、筋膜炎または関節拘縮を初めて認めた時とし、多変量 Cox 回帰解析にて危険因子を解析した。さらに時間依存性解析を用いて移植結果に関して硬化を有する慢性 GVHD と有しない慢性 GVHD で比較した。患者年齢中央値は 47 歳、79%は白人、96%は悪性疾患、41%は HLA 一致血縁者間移植、36%は HLA 一致非血縁者間移植、23%は HLA 不一致移植であった。移植から慢性 GVHD 発症までの中央値は 5.3 ヶ月、7%は慢性 GVHD の診断時に硬化を有しており、14%で硬化は慢性 GVHD 発症後に発症した。慢性 GVHD 発症後 3 年時の硬化性 GVHD の累積発症率は 20%で、硬化が発症するまでの中央日は 7.9 ヶ月であった。多変量解析の結果、硬化性 GVHD の危険増加因子は末梢血幹細胞移植、女性患者、450cGy を超える全身放射線照射、重症皮膚急性 GVHD の既往であり、危険減少因子は HLA 不一致と ABO 血型主不適合であった。硬化を有する慢性 GVHD 患者の総死亡率、非再発死亡率、再発率は硬化を有しない慢性 GVHD 患者と比べて有意差はなかった。女性が危険因子となる点は全身性硬化症と類似していた。硬化を有しても有しなくても主な移植結果に差は無かった。HLA または ABO 血型の不一致が危険減少に関連し、重症皮膚急性 GVHD の既往が危険増加に関連したことはさらなる機序解明が必要である。

## 研究内容

### <背景と目的>

硬化性移植片対宿主病 (GVHD) は同種造血細胞移植後の重症晩期合併症の一つである。病像は全身性硬化症と臨床的に類似する部分もあるが腎臓などの他の臓器障害は起こさないため病態は異なるものと想定される。硬化性 GVHD の発症頻度、危険因子、移植予後に与える影響はまだ良く分かっていない。本研究の目的は単一施設における大規模な連続的症例コホートを用いて硬化性 GVHD に関するこれらの詳細を明らかにすることである。

### <方法>

フレッドハッチンソン癌研究所および附属病院にて 2000 年から 2008 年に初回同種細胞移植を受け慢性 GVHD に対して全身治療を要した連続患者 986 名を解析した。慢性 GVHD は NIH 新基準によって診断した。硬化性 GVHD の定義は皮膚硬化、筋膜炎または関節拘縮が初めてカルテに記載された時とした。多変量 Cox 回帰解析では患者およびドナー年齢、ドナー種類 (血縁・非血縁)、HLA 一致度、ABO 血型一致度、原疾患の種類 (骨髄性悪性疾患・リンパ性悪性疾患・他)、疾患リスク (高リスク・中間リスク・低リスク)、幹細胞源 (骨髄・末梢血幹細胞・臍帯血)、患者性別、移植前治療強度 (高用量レジメン・減量レジメン)、全身放射線照射の使用、ウサギ抗ヒト胸腺グロブリンの使用、GVHD 予防法 (シクロスポリン・タクロリムス・他) を移植前危険因子として検討した。慢性 GVHD 発症時の危険因子としては II 度以上の急性 GVHD の既往、重症 (ステージ 3 または 4) 皮膚急性 GVHD の既往、好酸球増多、血小板減少、進行性発症、皮膚病変範囲、閉塞性細気管支炎の有無を検討した。さらに時間依存性 Cox モデルを用いて総死亡率、非再発死亡率、再発率に対する影響を硬化を有する慢性 GVHD と有しない慢性 GVHD で比較した。

### <結果>

患者年齢中央値は 47 歳 (0-78 歳)、776 名 (79%) は白人、950 名 (96%) は悪性疾患、407 名 (41%) は HLA 一致同胞間移植、356 名 (36%) は HLA 一致非血縁者間移植、223 名 (23%) は HLA 不一致移植であった。移植から慢性 GVHD 発症までの中央値は 5.3 ヶ月 (2.5-46 ヶ月)、73 名 (7%) は慢性 GVHD の診断時に硬化を有しており、142 名 (14%) は硬化は慢性 GVHD 発症後に発症した。慢性 GVHD 発症後 3 年時の硬化性 GVHD の累積発症率は 20% (95% 信頼区間 18-23%) で、硬化が発症するまでの中央日は慢性 GVHD 発症後 7.9 ヶ月であった (累積発症率曲線を図 1 に示す)。多変量解析の結果、硬化性 GVHD の危険増加に関連する因子は末梢血幹細胞の使用、女性患者、450cGy を超える全身放射線照射および重症皮膚急性 GVHD の既往であり、危険減少に関連する因子は HLA 不一致移植と ABO 血型主不適合であった (表 1)。硬化を有しない慢性 GVHD 患者を基準にした場合、硬化を有する慢性 GVHD 患者の総死亡率 (Hazard ratio (HR) 0.97, 95% 信頼区間 0.7-1.3,  $p=0.83$ )、非再発死亡率 (HR 0.94, 95% 信頼区間 0.6-1.4,  $p=0.78$ )、再発率 (HR 0.73, 95% 信頼区間 0.5-1.2,  $p=0.17$ ) に有意差は見られなかった。

### <考察>

硬化性 GVHD の発症頻度および危険因子に関する解析はこれまで一報に限られ (文献 1)、発症頻度は 14% と報告されている。本研究での発症頻度は慢性 GVHD を有する患者の 20% にのぼり、3 分の 1 の症例は全身治療を要する慢性 GVHD の診断時に硬化が存在していることが明らかになった。硬化性 GVHD は過小評価された慢性 GVHD の一亜型であるといえる。女性が危険因子となる点は全身性硬化症と類似しており (文献 2)、発症機序に性別が関与している可能性もある。硬化性 GVHD の総死亡率、非再発死亡率、再発率は硬化を有しない慢性 GVHD と比べて差が見られず、必ずしも予後不良とは限らないことが明らかになった。しかし発症すると生活

の質は低下する可能性が高く、生活の質に与える影響も今後研究する必要がある。発症危険因子として末梢血幹細胞の使用および450cGyを超える全身放射線照射は予想されたものであったが、HLA または ABO 血型の不一致が危険減少に関連し、重症皮膚急性 GVHD の既往が危険増加に関連していたことはさらなる機序解明が必要である。マウスでは主要組織適合抗原が一致でマイナー組織適合抗原が不一致の場合に強皮症モデルを示すことが知られており（文献3）、HLA が一致していることが病態発症上重要なものかもしれない。また、最近では慢性 GVHD と B 細胞との関連が明らかになりつつあり（文献4）、ABO 血型が不一致の場合には移植後 B 細胞免疫回復の仕方が変わることで硬化性 GVHD の発症リスクに影響した可能性も考えられる。

表1 硬化性 GVHD の危険因子に関する多変量解析 (n=905)

	Hazard ratio (95%信頼区間)	P
<b>移植時の危険因子</b>		
幹細胞源		
骨髄	1.0	
末梢血幹細胞	2.51 (1.4-4.6)	.003
臍帯血	-	ns
<b>HLA およびドナー</b>		
HLA 一致血縁	1.0	
HLA 一致非血縁	-	ns
HLA 不一致	0.54 (0.3-0.9)	.02
患者年齢	-	ns
ドナー年齢	-	ns
<b>患者性別</b>		
男	1.0	
女	1.61 (1.2-2.2)	.005
女性ドナーから男性患者への移植	-	ns
<b>ABO 型不一致</b>		
なし	1.0	
主不適合	0.61 (0.4-0.9)	.02
副不適合	-	ns
原疾患	-	ns
疾患リスク	-	ns
移植前治療強度	-	ns
<b>全身放射線照射</b>		
なし	1.0	
≤ 450 cGY	-	ns
> 450 cGY	1.84 (1.3-2.6)	.001
ウサギ抗ヒト胸腺グロブリンの使用	-	ns
GVHD 予防法	-	ns
<b>慢性 GVHD 発症時の危険因子</b>		
II 度以上の急性 GVHD の既往	-	ns
重症皮膚急性 GVHD の既往	1.88 (1.3-2.6)	.0002
好酸球増多	-	ns
血小板数 < 10 万/uL	-	ns
進行性発症	-	ns
皮膚病変あり	-	ns
皮膚病変範囲	-	ns
閉塞性細気管支炎あり	-	ns

ns, 単片量解析で有意差を認めないため多変量解析モデルに含まない

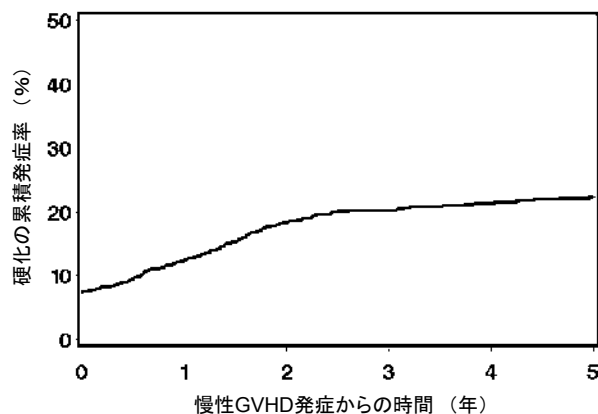


図1



## 参考文献

1. Skert C et al. Sclerodermatous chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, predictors and outcome. *Haematologica*. 2006; 91: 258-61.
2. Gabrielli A et al. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1989-2003.
3. Zhang Y et al. Murine sclerodermatous graft-versus-host disease, a model for human scleroderma: cutaneous cytokines, chemokines, and immune cell activation. *J Immunol*. 2002; 168: 3088-98.
4. Shimabukuro-Vornhagen A et al. The role of B cells in the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Blood*. 2009; 114: 4919-27.

## 留学中の思い出

### Seattle 留学記

私は米国シアトルにあるフレッドハッチンソン癌研究所にて現在も有意義な研究生活を送っております。中でも私は Long Term Follow Up Clinic に所属し、当施設で 4,000 人以上にのぼる造血細胞移植後の長期生存者が研究の焦点です。造血細胞移植は主に白血病や悪性リンパ腫といった造血器腫瘍を治癒させるために行われる治療です。患者さんは退院しても原疾患の再発、慢性 GVHD など多くの合併症を起こすため適切な治療が要求されます。このようなニーズに答えるために我々のチームは存在し、連繋医および患者さんからの電話相談に対応しています。このシステムは患者さんの治療を目的とするだけでなく、最新の患者情報をもとに長期生存者の詳細コホートを築き上げていく目的も果たしており、そのデータを利用して様々な臨床研究を行うのが私の仕事です。やや専門化した分野ですが、癌治療の大規模コホート研究の一つのモデルとして将来種々の分野に応用できる貴重な経験と考えてお

ります。シアトル近郊は自然に恵まれ、野山好きな私にはたまらない土地です。Mt.Rainier をはじめとして車で数時間も走るとアルペンムードたっぷりの景色を見ることが出来ます。またコーヒーの街として知られるシアトルには小粋なカフェも多いです。このような恵まれた留學生活が実現したのは選考委員はじめ財団の皆様のお陰であり、深謝および御礼申し上げます。



夏の Mt.Rainier

# 高血圧と糖尿病の治療に関する 大規模臨床試験のデータを用いた 心血管病発症予防のエビデンス

秦 淳 The George Institute for Global Health,  
JUN HATA Visiting Research Fellow



**[経歴]** 平成10年九州大学医学部卒業、第二内科（病態機能内科学）入局、大学病院などの勤務を経て、平成14年より福岡県久山町における生活習慣病の疫学研究に従事。平成15年東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター・特別研究学生。平成18年九州大学大学院医学系学府博士課程修了。同年九州大学大学院医学研究院環境医学・学術研究員。平成22年ジョージ国際保健研究所・客員研究員。現在に至る。

**[専門]** 脳血管障害、心血管病の疫学研究、臨床研究

**[趣味]** 旅行

**[E-mail]** jhata@georgeinstitute.org.au

## 要約

私は2010年より現在に至るまでシドニー大学ジョージ国際保健研究所に留学中であり、大規模臨床試験のデータを用いた2次解析を施行している。本稿では、私がこれまでに学会等にて発表した研究の成果を紹介する。

2型糖尿病患者を対象に降圧療法および血糖コントロールの効果を検証した無作為化臨床試験ADVANCEのデータを用いた2次解析として、まず、エンドポイント判定委員会によるエンドポイント判定プロセスが研究結果にどのような影響を与えているのかを検討した。その結果、エンドポイント判定前のデータを用いた場合と、判定後のデータを用いた場合とで、介入治療が1次エンドポイント発症に与える影響はあまり変わらなかった。続いて、糖尿病性腎症に関する2つの発症予測モデルを作成した。主要腎イベントに対しては推算糸球体濾過量（eGFR）、尿中アルブミン/クレアチニン比（ACR）を含む7項目、アルブミン尿症に対してはeGFR、尿中ACRを含む8項目からなる発症予測モデルが出来、それぞれの発症リスクを的確に予測できることを明らかにした。

急性期脳出血患者における積極的降圧療法の効果を検証する無作為化臨床試験INTERACTのデータを用いた2次解析として、急性期脳出血に伴う血圧上昇の規定因子を検討した。その結果、高血圧の既往、脈拍などが急性期の収縮期血圧と相関していた。その他の2次解析として、積極的降圧療法が脳出血の合併症であるmidline shiftや水頭症の進行を予防しないこと、midline shiftの進行は予後不良の危険因子であることを報告した。さらに、血腫サイズは3ヶ月後の生活の質（QOL）の低下と関連するが、認知機能の低下とは関連しないことを明らかにした。

## 研究内容

私は2010年より現在に至るまでシドニー大学ジョージ国際保健研究所に留学中であり、大規模臨床試験のデータを用いた2次解析を施行している。本稿では、私がこれまで学会にて発表した研究の成果を紹介する。なお、これらの研究はいずれも原著論文としては未発表であり、今後、論文化にあたり内容が変更となる可能性があることをお断りしておく。

### 1. ADVANCE 試験のデータを用いた2次解析

ADVANCE 試験は、2型糖尿病患者に対する降圧療法と厳格な血糖コントロールが心血管病発症に及ぼす効果を検討した多施設国際共同無作為化臨床試験である。55歳以上の2型糖尿病患者で主要心血管病の既往もしくは他の心血管危険因子を有する11,140名を、実薬群（ACE阻害薬 perindopril と利尿薬 indapamide の合剤）とプラセボ群に、また、スルホニル尿素薬 gliclazide を用いて HbA1c 6.5%未満を目標とする厳格血糖コントロール群と治療ガイドラインに基づく通常血糖コントロール群に、それぞれ2×2分画法を用いて無作為に割付けた。追跡期間は中央値で5.0年間、1次エンドポイントは心血管症（非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、心血管死亡）および細小血管症（腎症、網膜症の発症または増悪）をあわせた複合エンドポイントである。この試験の主要結果は既に報告されている<sup>12)</sup>。

#### (1) 無作為化臨床試験におけるエンドポイント判定プロセスの影響

ADVANCE を含む多くの無作為化臨床試験では、エンドポイントの診断精度を確保するために第三者からなるエンドポイント判定委員会が設置され、各施設から収集した情報をもとに一定の診断基準を用いてエンドポイントの有無を判定している。そこで、このエンドポイント判定プロセスが研究の結論にどのような影響を与えているのか、ADVANCE 研究のデータを用いて検討した。

追跡期間中に各施設から1次エンドポイントを発症した可能性のある患者2,443名が報告された。このうちエンドポイント判定委員会によって診断基準を満たしていると判定された患者は2,077名（85%）であった。これとは別に、新たに診断基準を満たすと考えられた患者が48名存在したため、最終的な1次エンドポイントの発症患者数は2,125名となった。

エンドポイント判定前のデータを用いた場合と、判定後のデータを用いた場合とで、介入治療が1次エンドポイント発症に与える影響が変化するかどうかを検討した。降圧治療介入における1次エンドポイント発症のリスク低下率は、判定前データを用いた場合が8%、判定後データを用いた場合が9%で、大きな違いはなかった。同様に、血糖コントロール介入におけるリスク低下率はそれぞれ8%と10%でやはり大きな違いではなかった。以上のことから、ADVANCE 研究におけるエンドポイント判定プロセスは、研究の結論に大きな影響を与えていないことが判明した。

この結果は、2010年12月に High Blood Pressure Research Council of Australia（メルボルン）で発表した。

#### (2) 2型糖尿病患者における主要腎イベント・アルブミン尿症の発症予測モデル

糖尿病は慢性腎臓病の原疾患として重要であり、末期腎不全や死亡のリスクと関連する。従って、糖尿病患者における腎機能増悪のリスクを予測し、予防や治療に役立てることは、重要な課題である。そこで、ADVANCE 試験の成績を用いて、2型糖尿病患者における主要腎イベント（血清クレアチニン倍増、末期腎不全、腎臓病による死亡）およびアルブミン尿症（尿中アルブミン/クレアチニン比（ACR）30  $\mu$ g/mg 以上）の発症予測モデルを作成した。

登録時の臨床データを用いたCox比例ハザードモデルによる多変量解析により、主要腎イベントの発症に対する有意な予測因子として性別、推算糸球体濾過量（eGFR）、尿中ACR、収縮期血圧、HbA1c、糖尿病性網膜症、教育歴の7項目を、アルブミン尿症の発症に対する予測因子として居住地域、eGFR、尿中ACR、収縮期血圧、降圧療法、HbA1c、糖尿病性網膜症、腹囲の8項目を同定した。これらの発症予測モデルは、ROC解析およびHosmer-Lemeshowの

イ2乗検定により、主要腎イベントおよびアルブミン尿症の発症を的確に予測可能であることを明らかにした。

この結果は、2011年10月に日本高血圧学会総会（宇都宮）で発表した。

## 2. INTERACT 試験のデータを用いた2次解析

INTERACT 研究は、急性期脳出血患者における積極的降圧療法の効果を検討する多施設国際共同無作為化臨床試験である。このパイロット試験である INTERACT1 では、発症6時間以内でかつ収縮期血圧上昇（150～220 mmHg）を伴う脳出血患者404名を、積極的降圧療法群（1時間以内に収縮期血圧を140 mmHgを目標に降圧させる）と標準治療群（AHAのガイドラインに従う）に無作為に割付け、3ヶ月後まで追跡した。この研究の主要結果は既に報告されている<sup>3)</sup>。現在、同様の方法で患者数を2,800名を目標に増やした本試験（INTERACT2）が進行中である。

### (1) 急性期脳出血における血圧上昇の規定因子

急性期脳出血においては血圧上昇が頻繁に認められ、予後に影響すると考えられている。そこで、INTERACT1 および INTERACT2 に登録された患者のうち1,000名のデータを用いて、血圧上昇反応の規定因子を検討した。

来院時の平均血圧は180/103 mmHgであった。線形重回帰モデルを用いた検討では、高血圧の既往と来院時の脈拍高値は収縮期血圧高値と有意な相関を示し、出血部位が脳深部（大脳基底核または視床）である患者では収縮期血圧が比較的lowであった。

この結果は、2011年5月に European Stroke Conference（ハンブルグ）で発表した。

### (2) 急性期脳出血における積極的降圧療法がmidline shift および水頭症におよぼす影響

Midline shift や水頭症は急性期脳出血における mass effect としてしばしば認められ、予後に影響する。しかし、積極的降圧療法がこれらの合併症を予防できるか否かは明らかでない。そこで、INTERACT1 のデータを用いて積極的降圧療法がmidline shift や水頭症の進行に及ぼす影響を検討した。

INTERACT1 の参加者のうち100名について、来院時と治療介入72時間後の頭部CTを用いてmidline shift volume（正中線から偏位した脳の部分の容積）およびEvans Index（頭蓋横径に対する両側側脳室前角の幅の比で水頭症の指標）を測定した。その結果、72時間のmidline shift volume およびEvans Index の絶対増加および相対増加の程度は、積極的降圧療法群と標準治療群の間に有意な差を認めなかった。従って、積極的降圧療法はmidline shift や水頭症の進行予防には明らかな効果がないことが示唆された。

この結果は、2011年8月に日本脳卒中学会総会（京都）で発表した。

### (3) 急性期脳出血におけるmidline shift の進行が予後に与える影響

上記の100名のうち、3ヶ月後の予後調査が可能であった89名を用いて、急性期のmidline shift の進行が予後に与える影響を検討した。72時間のmidline shift volume の絶対増加および相対増加は3ヶ月後の予後不良（modified Rankin Scale 3以上もしくは死亡）と有意に関連した。

### (4) 急性期脳出血発症後の生活の質（QOL）および認知機能の規定因子

INTERACT1 のデータを用いて、3ヶ月後のQOLおよび認知機能の規定因子を検討した。QOLの評価はEQ-5Dを、認知機能の評価はMini Mental State Examinationを用いた。

QOL不良の規定因子として、高齢であること、急性期の神経症状が重度であること、血腫の脳室内穿破があること、血腫サイズが大きいことがあげられた。EQ-5Dのカテゴリーのうち、移動、セルフケア、通常活動の能力低下と血腫サイズとの間に有意な関連を認めたが、痛み・不快、不安・抑うつと血腫サイズとの間には明らかな関連がなかった。一方、認知機能低下の規定因子は高齢、急性期の神経症状重度、発症から来院までの時間であった。

## 参考文献

- 1) ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-840.
- 2) ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572.
- 3) Anderson CS, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 391-399.

## 留学中の思い出

### ジョージ国際保健研究所での留学生活

私は海外留学助成（疫学・生物統計学領域）を受け、平成22年1月よりジョージ国際保健研究所で研究生活を送っています。この研究所には過去に2名の先生（二宮利治先生、村上義孝先生）が海外留学助成を受けて留学経験があり、万有財団と縁の深い研究所であります。

この研究所では、世界各国の研究施設と共同で大規模臨床試験などを実施しています。私は過去に行われた臨床試験のデータを用いた2次解析を担当させていただきながら、同時に新しいプロジェクトの立ち上げやデータ収集にも関わらせていただいています。私は留学前の数年間、九州大学で生活習慣病の観察研究（久山町研究）に従事していました。留学先では久山町研究で学んだ知識や経験を活かしつつ、臨床試験ならではの新たな知識を獲得し、帰国後の研究に生かすことを目標にしたいと考えています。研究自体の勉強もさることながら、オーストラリア国内の学会や国際学会に参加して研究成果を発表する機会も多く、英語の鍛

錬にもなりました。

また、オーストラリアならではの素晴らしい自然があります。各地を旅行して、エアーズロック、グレートバリアリーフなどの壮大な風景を体験し、コアラ、カンガルーなどの珍しい動物と触れ合うことも留学中の楽しみとなりました。

2年間で助成期間は終了しますが、留学先のChalmers教授、Anderson教授のご厚意により1年間留学を延長する予定です。この留学の機会を与えていただきました万有財団に心より感謝申し上げます。



エアーズロック（ウルル）にて



# 乳がん組織型による 乳がん近傍正常組織の 遺伝子発現パターンについての解析

菱田 朝陽

ASAHI HISHIDA

Department of Epidemiology, Gillings School of Global  
Public Health, University of North Carolina, Chapel Hill



[経歴] 1998年 名古屋大学医学部医学科 卒業、1998年-2000年 名古屋第一赤十字病院 内科、2000年-2001年 名古屋大学第一内科第3研究室（血液内科）、2001年-2002年 愛知県がんセンター疫学予防部（研修生）、2001年-2005年 名古屋大学大学院医学系研究科（博士課程修了）、2005年-2006年 名古屋大学血液内科 医員、2006年-2007年 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター シークエンス解析分野 リサーチフェロー、2007年-2010年 名古屋大学大学院医学系研究科 予防医学 研究員、2010年8月よりUNC Chapel Hill に留学中。

[専門] がんの分子疫学、内科（血液内科）

[趣味] スポーツ観戦、ゴルフ、ソフトボール、カラオケ、ドライブ

[E-mail] a-hishi@med.nagoya-u.ac.jp ; hishida@email.unc.edu（留学中）

## 要約

乳がんは我が国における食生活の欧米化等に伴い、罹患率・死亡率共に増加傾向にあり、日本人女性においても最も重要ながんの1つとなってきています。一方で、乳がんをはじめとするがんの分子レベルでの発生機序、分子標的療法などに関する研究は、欧米諸国や我が国をはじめ、世界中で盛んに行われており、乳がんは固形がんの中では（特にマイクロアレイによる遺伝子発現研究において）最も成功したがんの一つと言われています。私の留学先であるUNC Chapel Hillは、乳がん研究においては、St. LouisにあるWashington University等と並んで世界のトップランナーであり、最も未分化で予後の悪いといわれている Claudin-low タイプの乳がんの発見者である Charles M. Perou 博士らを中心に、日々乳がんの治療、及び予防に関する研究が盛んに行われています。私のこちらでの研究テーマは、乳がん切除後の乳がん周囲の正常組織の遺伝子発現パターンを調べることにより、乳がんの再発などの予後予測や、乳がん切除後の治療選択に役立てる可能性を探ることで、乳がん組織型別の周辺正常組織のマイクロアレイによる遺伝子発現パターンの解析を行っております。これまでの解析で、乳がんの中でも特に予後が悪いといわれている、triple-negative tumor (ER(-), PR(-), Her2(-))の代表組織型である Claudin-low 型乳がん と Basal-like 型乳がんの周辺正常組織において、乳がんの転移・浸潤に関するシグナルが高発現していることを見出しました。

## 研究内容

### (背景・目的)

乳がんは我が国における食生活の欧米化等に伴い、日本人女性においても最も重要ながんの1つとなってきています。現在、UNC Chapel Hill Department of Public Health の Dr. Melissa A. Troester 博士の指導の下、乳がん患者さんの手術後の予後の向上に寄与すべく、NBS (Normal Breast Study) というこちら UNC で行われている研究の検体を用いて、乳がん組織型別の周辺正常組織のマイクロアレイによる遺伝子発現パターンの解析を行っております。

### (方法・結果)

使用検体は、NBS の検体 (計 66 例) で、Claudin-low 型が 12 例、Basal-like 型が 12 例、Luminal A 型が 22 例、Luminal B 型が 7 例、Her2-enriched 型が 9 例、Normal-like 型が 4 例です。組織型診断は、乳がん組織のマイクロアレイ解析による診断法 (PAM50 と Claudin-low predictor) を用いて行いました。Agilent 社の cDNA マイクロアレイを用いて得られたデータを用いて SAM (supervised analysis of microarray) 解析を R という統計解析ソフトを用いて行い、FDR (false detection rate) を 0.1 以下にして得られた遺伝子を用いて、supervised clustering 解析を行います。

これまでに、予後不良と言われている Claudin-low 型・Basal-like 型と、それ以外の組織型 (Luminal A 型、Luminal B 型、Her2-enriched 型、Normal-like 型) について比較解析を行い、前者の予後不良なタイプの周辺正常組織において、乳がんの転移・浸潤に関するシグナル経路 (Integrin signaling, Actin cytoskeleton signaling, Axonal guidance signaling) が活性化していることを見出しました。現在、これらの遺伝子発現パターンと乳がん患者さんの長期予後の関連について解析中です。

### (考察)

今回の研究により、予後不良タイプの乳がんである Claudin-low 型・Basal-like 型において乳がんの転移・浸潤に関するシグナル経路が活性化していることが示唆され、これらのタイプの乳がんが再発・転移を起こしやすいことの分子レベルでの根拠が一部示されましたが、このことにより、乳がん切除後の患者さんの予後予測・治療選択に役立つことが期待されるのみならず、将来的にはこれら分子をターゲットとした治療法や再発予防法が開発され、乳がん患者さんの長期予後の改善に少しでも寄与できれば良いなあ、と夢見ております。現在アメリカでは、前述の PAM50 をはじめとした分子レベルでの Classifier を活用した、いわゆる “Personalized Medicine” が浸透しつつあり、患者さんの個人個人の病状に合った治療法の選択を行うべく、日常診療の中でも日々努力が行われています。わが国におきましても、アメリカ同様、乳がんにおける Oncotype DX に代表される molecular classifier の導入などの努力が行われておりますが、アメリカに比べますとまだまだ現場での認識・浸透度は低いように思われます。アメリカの医療・医学会では、それぞれのタイプの乳がん (Claudin-low 型、Basal-like 型、Luminal A 型、Luminal B 型、Her2-enriched 型、Normal-like 型) は別の病気として取り扱われており、それぞれのタイプで治療選択が異なるのみならず、それぞれの乳がんタイプのリスク要因も異なります (例えば、予後不良の Basal-like 型は黒人女性に多く、肥満者に多い)。今後、このような分子レベルでの乳がん (及び、他のがんにおいても) のタイプの違いについての医療現場での認識が高まり、乳がん患者さんの長期予後の改善がなされ、さらにはそれぞれのタイプの乳がんの効果的な予防法が将来確立されることを願っております。

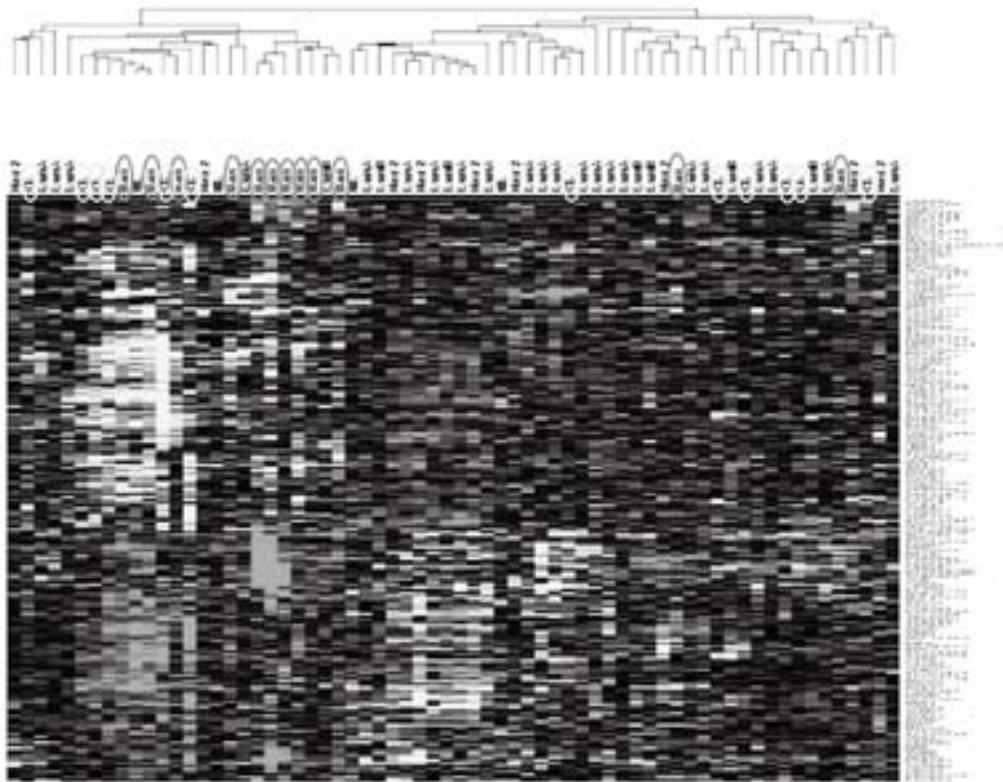


図1 Supervised Clustering

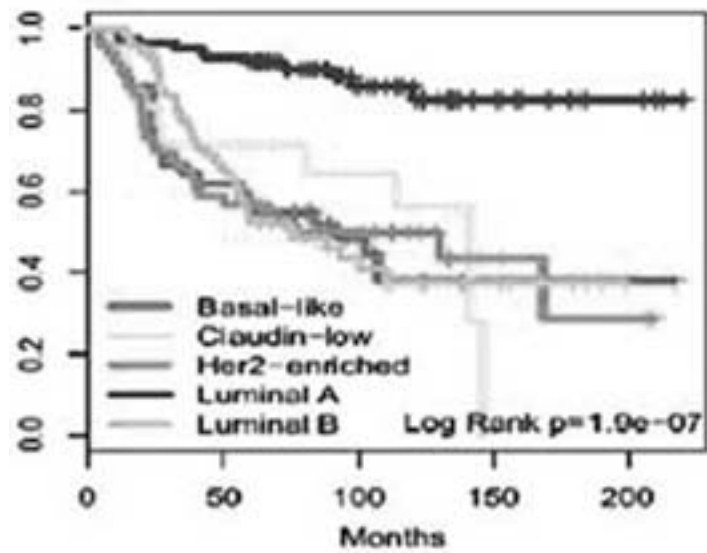


図2 乳がん組織型別予後(文献1より)

## 参考文献

- 1) Perou CM. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *Oncologist*. 2011; 16 Suppl 1: 61-70
- 2) Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol*. 2011; 5: 5-23.
- 3) Camp JT, Elloumi F, Roman-Perez E, Rein J, Stewart DA, Harrell JC, Perou CM, Troester MA. Interactions with fibroblasts are distinct in Basal-like and luminal breast cancers. *Mol Cancer Res*. 2011; 9: 3-13.
- 4) Troester MA, Lee MH, Carter M, Fan C, Cowan DW, Perez ER, Pirone JR, Perou CM, Jerry DJ, Schneider SS. Activation of host wound responses in breast cancer microenvironment. *Clin Cancer Res*. 2009; 15: 7020-8.

## 留学中の思い出

### チャペルヒルでの思い出

ここチャペルヒルは、緑豊かな環境の中に UNC Chapel Hill をはじめ、周囲には名門 Duke 大学や NIH 関連の研究施設 (RTP: Research Triangle Park)、統計ソフト SAS の本社もあり、アメリカでは生物統計学の町として有名です。今回留学させて頂いております UNC Chapel Hill School of Public Health は、公衆衛生の分野では、US News の最新ランキングでは、Johns Hopkins に次いでアメリカ第2位の名門校で、教育内容・研究共に充実しております。

こちらでは、MPH (Master of Public Health; 公衆衛生学修士) の学位を取得すべく、日々の授業に出席して宿題等に追われつつ、研究にも精を出しております。授業は、オッズ比とは何か、case-control study とは何か、といった様な疫学に関する基本的なものが主体で、オプションとしてがん疫学や meta-analysis、genetic epidemiology などの科目が選択可能です。その中で、初めて 95% 信頼区間を世に広めた Charles Lewis Poole 先

生や、乳がん・大腸がんの分子疫学で世界的に有名な、Robert Millikan 先生とお会いしてお話したりなど、刺激的な経験もさせて頂くことが出来ました。

今回、万有財団様の奨学金のお蔭でこの様な有益で貴重な経験をさせて頂き、大変感謝致しております。関係者の皆様方に深く御礼申し上げます。今回の留学の経験で得られたものを活かして日本での乳がんをはじめとするがん研究に少しでも寄与できるよう、帰国後も努力精進を重ねて参りたく思います。



UNC 勉強会の仲間たち

## 編集後記

本誌の発刊にあたりましては、関係の先生方に大変なご尽力をいただきました。深く感謝し、厚く御礼申し上げます。

10年の成果を確認する機会として「留学成果報告会」を企画する中で、諸先生方からご助言をいただき、10年間の集大成としてこれまでの成果を形に残そうと本誌作成に至りました。

本プログラムで留学された先生方には大変ご多忙にも関わらず、詳細な研究報告、そして何年も前の留學生活の思い出を、また選考委員の先生方からは研究と教育に対する熱い思いの伝わるご寄稿をいただき、心より感謝申し上げます。いただいた寄稿文を通して、当財団の留学助成が多少なりとも皆様へのサポートとなり、研究領域更には日本の学術の発展へと繋がっていることを実感し、当財団の事業の意義、公益財団法人の役割を改めて考える良い機会をいただいたと感じております。

最後になりましたが、本誌の編集も大詰めとなった2011年11月30日 選考委員長である楠正先生がご逝去されましたことは大変残念に思います。これまでのご尽力に敬意と感謝を表し本誌を捧げたいと存じます。楠先生のご冥福を心よりお祈り申し上げます。

(内田、岩田)

## Banyu Fellowship Program

臨床疫学 / 薬剤疫学 / 生物統計学

— 留学助成 10年の成果 —

2012年2月11日発行

発行

公益財団法人万有生命科学振興国際交流財団

〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア

電話 03 (6272) 1098 FAX 03 (6238) 9128

<http://www.banyu-zaidan.or.jp/>

印刷

株式会社サンワ

〒102-0072 東京都千代田区飯田橋2-11-8

電話 03 (3265) 1816 FAX 03 (3265) 1847



# Banyu Fellowship Program



公益財団法人 万有生命科学振興国際交流財団  
Banyu Life Science Foundation International