

2013 年度日本臨床薬理学会海外研修員報告書 — その 2 (研修経過報告書) —

米本直裕*

(受付:2015年3月3日)

* Department of Public Health and Primary Care, KU Leuven University of Leuven, Belgium

はじめに

第 1 報でご報告させていただきましたが、昨年 7 月末に突然、お世話になっている教授の Lesaffre 先生が、研修先のオランダ、ロッテルダムのエラスムス大学を 9 月で異動されることになり、自分も先生に従って、異動先のベルギー、ルーヴアンカトリック大学(以下、ルーヴアン大学)に研修先を異動することになってしまいました。Lesaffre 先生は、ベルギー人で、もともとルーヴアン大学の教授を併任されており、ルーヴアン大学でも大学院生を受けもち、エラスムス大学での就任以前から長らくここで研究されていました。自分のベルギーへの異動にあたっては、在留のための諸手続きが大変難航し、正式にルーヴアン大学に異動できたのは、本年 1 月になってしまいました。ヨーロッパ、EU の中の隣どうしの国で、同じ言語(ベルギーの公用語はオランダ語とフランス語ですが、ルーヴアン大学はオランダ語圏にあります)を話し、電車で 2 時間半程度のところにある街への移動だったのですが、大学の異動、ビザ、在留許可に関わる書類の収集、提出、受理にはひどく苦勞させられました。大学や行政制度の考え方がオランダとベルギーでは全く違い、驚かされました。また突然の異動ということもあり、大学への移籍にあたっては、オランダ語での書類の提出も必要になり、Lesaffre 先生のお力を借りて提出できました。また何度か(オランダ語の)公文書に発出側の誤記載があり、再作成が必要となってしまうなど、余計な時間もかかってしまいました。新任先での研修状況については次号でご報告させて頂くことにして、オランダ、エラスムス大学での臨床研究教育と生物統計研究についてご報告させて頂きたいと思います。

1. 臨床研究教育としてのサマースクールとウインタースクール

エラスムス大学では、夏と冬に短期の臨床研究コースが開催されています(Erasmus summer program, winter program)^{1),2)}。2015 年で夏は 25 周年、冬は 10 周年を迎えるそうです。自分も今から数年前に、このサマースクールに参加したことがありました。これが今回、オランダに海外研修先を選んだきっかけにもなりました。臨床研究コースは、主には臨床研究を志す、研究者、臨床家向けのコースです。修士課程と博士課程をもつオランダ健康科学連合大学(Netherlands Institute for Health Science; NIHES)の指定する集中コースで、コースを受講し試験にパスすれば、単位認定となるそうです。表 1、2 にサマースクール、ウインタースクールのコース名、講師を示します。臨床研究に関する初歩から応用まで多種多様なコースが組まれています。ほとんどのコースの開催期間は夏冬いずれも 3 週間程度で、週末を除く午前もしくは午後の 2-3 コマからなります。講義は全て英語で行われ、PC による実習があるコースもあります。コースによっては、提示されたテーマに

について議論やグループでの発表などもあります。講師はエラスムス大学、もしくはオランダの大学の教授陣だけでなく、アメリカから著名な研究者が招聘されています。疫学で著名な Boston 大学の Rothman 教授、因果推論を専門とする Harvard 大学の Hernan 教授、などの先生方は毎年招聘されています。コース期間を通して複数のコースをとれば、臨床研究の方法論の基礎は身に付けられるようになっていきます。米国の公衆衛生大学院でも臨床研究に関する同様のサマーコースが開かれていると思いますが、コースの多様性、講師陣の充実はひけをとらないと思います。参加者は世界中から来ており、今年の夏は日本からも数名が参加されていたようです。(途上国からの参加者が優先ですが) 参加のための資金援助、フェローシップのシステムもあります。本研修期間中、自分はハーバード大学の Tyler VanderWeel 先生の因果媒介分析 (Causal mediation analysis) などに参加させていただきました。日本においても、いくつかの短期の臨床研究の方法に関するコースが開催されていますが、今後、日本でもさらなるコースの充実、発展と、日本のみならずアジア諸国からの参加者が期待できるようなコースが日本にも設置されていくことを願ってやみません。

2. 生物統計研究における経時データのためのジョイントモデル (Joint models)

Lesaffre 先生は 9 月に異動されましたが、教室には准教授の Dimitris Rizopoulos 先生が残られました。Rizopoulos 先生は 経時(継時)データの統計モデル、特にジョイントモデル (Joint models) を専門に研究されています。近年、ジョイントモデルに関する本も出版されています³⁾。経時データとは、ある集団を追跡して、同じ個体について繰り返し何回か臨床評価やバイオマーカー、イベント(event; 疾病の発生など)などを測定し、収集したデータのことです。このようなデータには、繰り返し測定データと生存時間データ(time to event)が含まれます。繰り返し測定データの解析では、古くは繰り返しの分散分析などが用いられていました。経時データでは欠測データ(データがないこと)の問題がつきまといますが、繰り返しの分散分析では繰り返し測定されたデータが全ての時点で欠測なく、データが存在しなければ、全体を解析の対象とすることができません。そこで近年では、混合効果モデルなどが用いられるようになりました。混合効果モデルは、欠測データがある場合でも、欠測データに対して欠測メカニズムの仮定(欠測が起こる何らかの要因で説明できる、もしくは完全に欠測がランダムに起こっている)を満たしていれば、欠測データを適切に取り扱い、解析対象全体の効果を推定することができます。生存時間データでは、コックス(Cox)の回帰モデルなどが一般的に用いられます。ジョイントモデルは、経時データにおいて複数のアウトカム(繰り返し測定したバイオマーカー、疾病の発生等)がある場合、繰り返し測定データと生存時間データを同時にモデル化することによって、ランダムでない脱落、欠測データ、測定時点によるばらつきや偏り、測定誤差の影響を考慮し、要因(リスク因子、薬剤投与などの介入)とその影響をうけるアウトカムについて分析を行うことができます。ジョイントモデルの主な研究のテーマとしては、1) 複数のアウトカムに対する共変量(リスク要因、介入)の影響、2) アウトカム間の関係、3) 複数の仮説において、複雑な仮説検定を行う場合への応用、4) 予測モデルへの応用のための理論的な拡張、5) 不明示、不定期の(implicit)アウトカムへの対処、などが示されています。時系列で動的に変化する(time-dependent) 予後因子の予測モデルにジョイントモデルを使うことも可能です⁴⁾。統計モデル

の計算は、フリーの統計ソフトウェアである R でパッケージ(JM、JMBayes)が提供されており³⁾、複雑なモデルの推定をベイズ計算法で行うことも実現されています。ジョイントモデルは、最近、生物統計の専門雑誌だけでなく、臨床、疫学の雑誌においても、特集や総説が複数発表されています⁵⁾⁷⁾。臨床論文において適用された例もすでにあり、Rizopoulos 先生が共著の論文で日本循環病学会の英文誌(Circulation Journal)に発表されたものもあります⁸⁾。ジョイントモデルは、現在、理論的には急速に進歩、発展しつつあり、今後、臨床研究への応用がさらに大きく広がっていくと思われれます。ジョイントモデルの理論と応用の仔細について、現在、自分も日本語でのまとめに取り掛かっています。

おわりに

この文章を書いております 3 月で、ベルギーに異動してから 2 か月が過ぎようとしています。ベルギーは春まだ遠く、朝はうす暗く、日中も肌寒い日々が続いております。ルーヴアン大学ではさらに多くの刺激ある環境の中で、研修を続けております。さらに知見を深め、実りある研修となるよう、研鑽に努めたいと思います。

(国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナルメディカルセンター)

表 1. サマースクール

コース名	講師
1 週目: 医学研究と疫学研究の基礎 疫学研究デザインの概念と基礎 メタアナリシス ロジスティック回帰分析 グローバルパブリックヘルスの基礎 臨床試験 データ分析の基礎 遺伝疫学	Albert Hofman Kenneth Rothman Matthias Egger, Olaf Dekkers Stanley Lemeshow Ruth Bonita, Robert Beaglehole Susanne May Adelin Albert Cornelia van Duijn
2 週目 疫学的概念の歴史 臨床研究の方法 公衆衛生学的研究の方法 コホート研究 回帰分析 臨床研究におけるベイズ統計学の基礎 分子医学におけるゲノム ヘルスサービス研究の方法 予後予測研究 因果媒介分析 医療決断分析の基礎	Alfredo Morabia Henning Tiemeier Lex Burdorf Jonathan Samet Brian Marx Emmanuel Lesaffre André Uitterlinden Niek Klazinga Maryam Kavousi, Maarten Leening and Yvonne Vergouwe Tyler VanderWeele John Wong
3 週目 因果推論 ケースコントロール研究 1 次、2 次予防研究 疫学的分析の実践 メディカルライティング 生存時間分析 ゲノムワイド関連解析 医療経済学 社会疫学 薬剤疫学	Miguel Hernán Moyses Szklo Oscar Franco and Harry de Koning Arfan Ikram and Meike Vernooij Philip Greenland Patrick Heagerty Cornelia van Duijn, Yurii Aulchenko, Bertram Müller Myhsok Ken Redekop Johan Mackenbach and Frank van Lenthe Bruno Stricker

表 2. ウィンタースクール

コース名	講師
1 週目 診断研究 薬剤疫学と医薬品の安全性 臨床家のための生物統計学	Myriam Hunink Bruno Stricker, Miriam Sturkenboom, Katia Verhamme Geert Verbeke
2 週目 臨床家のための回帰分析 臨床試験 (応用編)	Brian Leroux Mike Campbell, Tim Clayton, Jacobus Lubsen
3 週目 疫学データ分析の原則 臨床家のための生存時間分析 医療決断分析 (応用編) 予後予測研究の解析 (応用編)	Kenneth Rothman Hein Putter Myriam Hunink Ewout Steyerberg

文 献

- 1) <http://erasmussummerprogramme.nl/>
- 2) <http://erasmuswinterprogramme.nl/>
- 3) Rizopoulos, D. *Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data, with Applications in R*. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC, 2012.
- 4) Rizopoulos D. Dynamic predictions and prospective accuracy in joint models for longitudinal and time-to-event data. *Biometrics*. 2011;67:819-29.
- 5) Rizopoulos D, Lesaffre E. Introduction to the special issue on joint modelling techniques. *Stat Methods Med Res*. 2014;23:3-10.
- 6) Asar Ö, Ritchie J, Kalra PA, Diggle PJ. Joint modelling of repeated measurement and time-to-event data: an introductory tutorial. *Int J Epidemiol*. 2015;44:334-344.
- 7) Rizopoulos D, Takkenberg JJ. Tools & techniques--statistics: Dealing with time-varying covariates in survival analysis--joint models versus Cox models. *EuroIntervention*. 2014 ;10:285-8.
- 8) Núñez J, Núñez E, Rizopoulos D, et al. Red blood cell distribution width is longitudinally associated with mortality and anemia in heart failure patients. *Circ J*. 2014;78:410-8.