
2014年度日本臨床薬理学会海外研修員報告： 研修完了報告書

田 栗 正 隆

研 修 先：Department of Preventive and Restorative Dental Sciences, School of Dentistry,
University of California, San Francisco, USA
(指導者：Jing Cheng, Associate Professor)

研修内容：介入の直接効果・間接効果を検討するための統計学的方法論の開発

研修期間：2014年9月1日～2015年8月31日

1. はじめに

私は2014年9月から2015年8月まで1年間にわたり、アメリカ合衆国のUniversity of California, San Francisco (UCSF)にて研修を行う機会をいただきました。研修先であるUCSFの近況を紹介し、共同研究者である生物統計家Jing Cheng先生との研究内容、周辺大学での経験などについて報告いたします。

2. 研修先について

UCSFは、アメリカ合衆国カリフォルニア州サンフランシスコ市にある州立大学で、日本では明治時代に入った直後の1873年に創設されています。全部で10あるカリフォルニア大学群の1校であり、医学・看護学・歯学・薬学の4つの研究科からなる大学院大学です。UCLAのような総合大学ではありませんが、NIHの研究費獲得ランキングでは、2014年にすべての研究科で全米第1位となりました。UCSFにも研究室を持つ山中伸弥教授がノーベル生理学・医学賞を受賞したことも話題になっていました。2015年4月には安倍総理大臣が、山中教授が研究室を持っているグラッドストーン研究所を訪問し、UCSFに在籍する医師や研究者を激励しました。私は領事館からのメールを受け取ったものの参加はできなかったのですが、総理大臣のサンフランシスコ訪問は26年ぶりだったそうです。UCSFのキャンパスはサンフランシスコ市内に点在しており、全部で24の施設が存在しますが、Parnassus, Mount Zion, Mission Bayの3つの大きなキャンパスがそれぞれ敷地内に病院を持っており、中核的な役割を果たしています。私はLaurel Heightsという小規模なキャンパスで仕事をしました。

UCSFのあるサンフランシスコを含むサンフランシスコ・ベイエリアは全体が大きな入り江となっており、ゴールデンゲートブリッジと並んで有名なベイブリッジを渡った東側にはUC Berkeley、南方にはStanford大学があり、それぞれ電車で日帰りできる距離にあります。メジャースポーツチームとしてはMLBのサンフランシスコ・ジャイアンツ、本拠地の場所は少し離れていますがNFLのサンフランシスコ・フォーティナイナーズ、NBAのゴールデンステート・ウォリアーズなどがあります。研修中の2015年はジャイアンツに日本人の青木宣親選手が在籍しており、よく応援に出かけていました。

3. 共同研究について

共同研究者のCheng先生はUCSF内のCAN DO (Center to Address Disparities in Oral Health) という研究グループで仕事をしている統計家です。CAN DOは、医師・歯科医師・統計家・データマネージャー・疫学者等を含む複数の専門家からなる30人ほどの規模の研究グループで、虫歯や歯周病等の頻度が高く口腔衛生が良くない集団や小児の口腔衛生を改善する方法を研究することを目的としています。大学内にデータセンターがあり、共同研究をしているBoston UniversityおよびUniversity of Colorado at Denverと必要に応じて連絡をとりあいながら研究を進めています。具体的な研究には、小児に対する虫歯の予防介入方法に関する研究、妊婦の口腔ケアに関する研究、社会経済状態の異なる集団間あるいは人種間での口腔衛生状態の比較研究などがあります。

私はCheng先生と共同して、CAN DOの研究プロジェクトの一環として、直接効果・間接効果を検討するための統

計学的方法論の開発を行いました。はじめに、直接効果・間接効果の研究の概要を簡単に説明します。これは歯学分野の研究に限らないことですが、患者集団あるいは一般集団に関する多くの介入研究は、研究参加者の知識や行動、あるいは血液検査の測定項目などの生物学的な指標を改善することを目的とし、それが疾患の発生などの最終的なアウトカムの予防に結びつくことを狙いとしています。アウトカムの測定前に、先に述べた知識・行動・血液検査項目といった中間的な変数（中間変数）が測定されていれば、「アウトカムに対する介入効果のうち、どの程度が中間変数の改善を介してもたらされるか」を統計学的に検討することができます。直接効果・間接効果の研究では、中間変数を介する介入効果を「間接効果」、中間変数を介しない別のメカニズムによる介入効果を「直接効果」と呼んでいます。

共同研究の研究対象である The Caries Management by Risk Assessment (CAMBRA) 試験は、1本から7本の虫歯をもつ成人を対象としたランダム化比較試験で、目的は抗菌処置とフッ化物処置の複合的な介入が虫歯発生の予防に役立つかどうかを評価することです。2年間の追跡後、介入群の新規虫歯発生数の平均は対照群と比較して有意に少なく（介入群：3.6本，対照群：4.5本）、複合的な介入が有効であると結論付けられています¹⁾。さらに、Cheng 先生らが行った先行研究では、介入の総合効果を、注目する中間変数を介する間接効果とそれを介しない直接効果に分解することによって、介入効果のメカニズムの検討を行っています²⁾。興味のある中間変数としては、介入後1年時点での唾液中の細菌レベルおよびフッ化物レベル、それらの組合せで計算される総合スコアが1つずつ検討され、間接効果としては総合スコアが最も大きい結果でした。しかしながら、 K 個の中間変数を1つずつ入れ替えるアプローチでは、 K 個の間接効果の和が複数の中間変数をまとめて扱った同時間接効果に一致しないという矛盾を引き起こす可能性があり、注意が必要です³⁾。そこで我々は、複数の中間変数を同時に取り扱い、総合効果をそれぞれの中間変数を通る経路効果と、それらの交互作用により説明される効果に一意的に分解することを提案しました。提案法をCAMBRA 試験データに適用し解析を行った結果、介入効果のうちの50%程度は細菌レベルの低下によるものだということが明らかになりました。フッ化物の増加は単独ではほとんど効果がないものの、細菌レベルの低下との交互作用効果によって虫歯を予防する可能性が示唆されました。提案法によりさまざまな中間変数のうち、どの中間変数を介する効果が重要かをそれらの中間変数の相乗効果とともに理解することができます。この情報は、次の研究の実施や実際の政策決定に当たってより適切な介入方法を選択する際に、大きな助けになる可能性があると考えています。アクセプトは帰国後の2015年10月になりましたが、研究成果を論文として公表することができました⁴⁾。

4. 周辺大学での経験について

周辺大学である Stanford 大学や UC Berkeley では統計関連のセミナーが定期的に開催されており、気分転換も兼ねて時々顔を出していました。同時期にシアトルの University of Washington に留学をされていた服部 聡先生の紹介で、私の研究分野の第一人者の1人である UC Berkeley の Mark van der Laan 先生の講義に聴講に行く機会にも恵まれました。van der Laan 先生の構築した理論はかなり難解なものです。直接質問したりディスカッションする機会を得ることができ、理解が深まりました。また、データ解析の手順自体を提案されていたのも印象的でした。医学領域での通常のデータ解析では、連続量の場合は線形回帰モデル、2値の場合はロジスティック回帰モデルといったように、アウトカムの型によって用いるモデルが選択され、効果の指標もモデルに基づいて決まります（線形回帰の場合は平均値の差、ロジスティック回帰の場合はオッズ比）。これに対して van der Laan 先生は、まずデータ解析の目的となる estimand（推定したいもの、研究の目的）を明らかにし、その下でできる限り仮定が少なく、誰が解析しても同じ結果を与えるような手順（ロードマップ）を提示しています⁵⁾。このような考え方は、今後の医学研究において、もっと用いられてよいのではないかと感じました。

5. 終わりに

日本臨床薬理学会海外研修員として研修の機会をいただき、大変貴重で有意義な1年を過ごすことができました。今回の経験を活かして、少しでも世の中の役に立つ研究者・実務家になれるよう精進していきたいと考えております。最後になりましたが、このような貴重な海外研修の機会をご支援いただきました日本臨床薬理学会の先生方、日本製薬工業協会の皆さまに心より御礼申し上げます。

文 献

- 1) Featherstone JD, White JM, Hoover CI, Rapozo-Hilo M, Weintraub JA, Wilson RS, et al. A randomized clinical trial of anticaries therapies targeted according to risk assessment (caries management by risk assessment). *Caries Res.* 2012; **46**(2): 118-29. doi: 10.1159/000337241.
- 2) Cheng J, Chaffee BW, Cheng NF, Gansky SA, Featherstone JD. Understanding treatment effect mechanisms of the CAMBRA randomized trial in reducing caries increment. *J Dent Res.* 2015; **94**(1): 44-51. doi: 10.1177/0022034514555365.
- 3) VanderWeele TJ, Vansteelandt S. Mediation analysis with multiple mediators. *Epidemiol Method.* 2014; **2**(1): 95-115. doi: 10.1515/em-2012-0010.
- 4) Taguri M, Featherstone J, Cheng J. Causal mediation analysis with multiple causally non-ordered mediators. *Stat Method Med Res.* 2015 (in press).
- 5) van der Laan MJ, Rose S. *Targeted Learning: Causal Inference for Observational and Experimental Data.* NY: Springer, 2011.