

## 海外研修報告（研修完了報告書）

群馬大学医学部附属病院 臨床試験部 大山善昭

### 1. はじめに

この度、アメリカ合衆国ジョンズホプキンス大学における海外研修を終え、無事帰国致しましたので、研修完了のご報告をさせていただきます。当初2年間の予定でしたが、所属ラボの先生より延長のオファーを受け、半年間延長をさせていただき、2013年7月から2015年12月まで、計2年半の留学生活を送らせていただきました。今回の留学にあたり、日本臨床薬理学会海外研修員に選考いただき、貴重な機会を与えていただいた日本臨床薬理学会および選考委員の先生方に心より感謝を申し上げます。なにものにも変えがたい貴重な経験をさせていただきました。以前の報告と重複する部分もありますが、あらためて留学の経緯、留学施設の紹介、実際の仕事、感じたことなどをご報告させていただきます。

### 2. ジョンズホプキンス大学への留学の経緯

私は循環器内科医として群馬大学医学部附属病院および一般病院で勤務した後、2009年4月から群馬大学臨床試験部に所属し、診療の傍ら臨床研究プロトコール作成の補助や、学生、大学病院医師の教育などに携わってきました。留学については、臨床試験部の中村教授の勧めもあり、1. 日本にはない大規模臨床スタディの仕組みや構造およびマネージメントを学ぶ。2. 臨床研究を行う際に必要な生物統計学手法を身につける。を主目的に考えました。中村教授および循環器内科の諸先輩方の紹介をもとに、専門である循環器領域で臨床研究ができるラボを探し、ジョンズホプキンス大学のJoao Lima先生のラボにお世話していただくことになりました。

### 3. ジョンズホプキンス大学およびDr.Limaのラボについて

ジョンズホプキンス大学は、アメリカ合衆国の東海岸メリーランド州のボルチモアにある、1897年に設立された歴史ある私立大学です。アメリカ初の大学院大学として、Research、Education、Patient Careに均等に力を入れるという伝統があり、その教育

の方法やシステムは他の大学病院の模範となりアメリカ全土に広まりました。医学研究は基礎、臨床ともに盛んで、NIH グラントの獲得も常に上位に顔を出しています。

ボルチモアについてお話しすると、大学周辺のダウントウンは治安があまりよろしくなく、ひったくりなどの犯罪や殺人（年間 300 人以上）が頻繁で、留学当初は安全な日本とのギャップに驚かされました。また、2015 年 4 月には、大きなニュースにもなった黒人による暴動が発生し、外出禁止令が出たため数日大学も休みとなり、その後しばらくは大学の入り口も軍により厳重警備されていました。住んでいた郊外の場所は比較的安全だったのですが、アメリカの人種問題を目の当たりにし、日本が安全な国というのを再度実感しました。

ボスの Dr. Lima はジョンズホプキンスの循環器科および放射線科の教授で、そのラボは、いくつかの大規模多施設コホート研究の画像解析センターを担っています。我々ポスドクフェローの仕事は、心臓 CT、心エコー、心臓 MRI などの画像データの解析、データのクリーニング、およびそのデータを使用して疫学研究を行い、成果を学会発表、論文としてかたちにすることです。私はいくつかあるコホート研究のうち、心臓 MRI を心血管評価のモダリティとした、MESA; Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis に携わっておりました。

#### 4. MESA について

MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) は、米国内の多人種における心血管病の罹患率と危険因子との相関を検討することを主目的とした大規模多施設コホート研究で、45 歳から 84 歳の心血管疾患を持たない 6814 例が登録され、2000 年からスタートしました。ホプキンスを含む全米各地の 6 つのフィールドセンターに加え、血液データの測定、遺伝子の解析などについて他の大学・施設も参加しています。測定および解析されたデータはワシントン大学内にある臨床研究コーディネーティングセンターである Collaborative Health Study Coordinating Center (CHSCC) に集められ、一括に管理されています。全体の統括、および資金援助は NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) の管理運営室で行われ、データのモニタリングも NHLBI が行い、データの信頼性、質を高めるシステムがしっかりできあがっています。参加者のフォローアップは約 2 年毎に行っており、現在 2010~2012 年の 5 回目の Visit までフォローが続いており、MESA 関連で既に 900 を超える論文が publish されています。

研究を実際に行う際は、1. 研究者として登録 (MESA の共同研究者の承認が必要)、2. 研究 Proposal の提出、承認、3. データの取得、4. データ解析、5. 論文作成、提出、承認、6. Journal へ投稿、という流れに沿って行います。この中で、登録、提出やデータのやり取りは、すべて CHSCC が管理する MESA のホームページ上で行うことができます。データを取得するための ID、パスワードは週毎に更新され、セキュリティの面は非常にしっかりしています。また、Proposal や学会のアブストラクト、論文は月に 2 回電話会議で開かれる Publication and Presentation (P & P) committee で Review され、特に統計学的に矛盾がないか十分に吟味されます。このように、MESA ではスムーズに研究を進めるための、さらにアウトプットの質を高めるためのシステムが Web ベースでしっかりできあがっており、非常に簡便、合理的で感嘆しました。このようなシステム構築には、コーディネーティングセンターの役割が非常に大きいと感じました。ワシントン大学の CHSCC は、大学の公衆衛生の統計部門にあり、MESA 以外にも多くの疫学研究、臨床研究のコーディネーティング、マネージメントを行っており、約 20 年の歴史があります。日本で多施設の医師主導臨床試験、研究が行われるために、ARO: academic research organization の確立、発展が望まれています。こういったデータマネジメント、プロジェクトマネジメント等を一手に行うコーディネーティングセンターの重要性を再認識いたしました。

#### 5. 心臓 MRI を用いた解析について

MESA ではベースラインおよび 10 年後に心臓 MRI が行われています。Lima ラボは MESA の MRI データのリーディングセンターを担っており、MRI のデータ解析、クリーニング、管理を行っています。我々フェローも、様々な画像ソフトを用いて画像の解析を行っています。

私は主に大動脈、特にその硬さ **Stiffness** の解析に携わりました。大動脈の硬さの評価においては、トノメトリーを用いた脈波速度 **Pulse wave velocity (PWV)** がゴールドスタンダードとして知られており、日本でも **brachial-ankle PWV (ba-PWV)** が広く臨床で使用されています。トノメトリーを用いた PWV は、将来心血管イベント発生と強く関連することがわかっており非常に有用ですが、速度を出す際の距離は体表で測定した推定距離であり正確な値ではないこと、また、その方法の特性からクッション機能として最も重要と思われる上行大動脈の評価ができないこと、等の欠点もあります。その

点、Phase contrast 法というシーケンスを用いた MRI の PWV は、血管の距離が正確に測定できる、また上行大動脈から弓部大動脈を含む任意の PWV を測定できる、というメリットがあります。また、動脈径の相対的变化を脈圧で標準化した、局所の Stiffness を表す Distensibility という値も MRI で測定ができます。MESA では、ベースラインで約 3000 例、10 年後で約 2000 例の大動脈 MRI が行われており、我々はフランスの会社から提供されているソフトウェアを用いて PWV および distensibility を測定し、そのデータのクリーニングを行いました。その際に苦労したことは、ベースラインと 10 年後のデータ比較です。ベースライン、10 年後のデータ 2 つを使えば 10 年間での大動脈の変化を捉えることができ、そこから大動脈壁障害進展の規定因子がなにかを調べる縦断的研究を行うことができます。しかし、ベースラインと 10 年後で MRI の撮像パラメータが異なっていたこと、施設によって撮像のフォーカスが変わってしまったこと、などの問題点があり、データを揃えるのに非常に苦労しました。異なる撮像条件が、ソフトウェアでの解析にどう影響するか Validation study を繰り返し行い、どうしても Validation できない症例はデータから外しました。縦断的研究では、ある測定値の経過をみるには、その測定条件を揃えることが重要であること、さらに必要なら Calibration も行うべきことを再認識いたしました。この大動脈硬化の進展因子の検討の結果は、AHA (American heart association) scientific meeting 2014 にて発表し、論文は European Heart Journal Cardiovascular Imaging に掲載されました

(Yoshiaki Ohyama et al. Ten-Year Longitudinal Change in Aortic Stiffness

Assessed by Cardiac MRI in the Second Half of the Human Lifespan: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), European Heart Journal – Cardiovascular Imaging 2015 doi:10.1093/ehjci/jev332)。また、ベースラインの大動脈 PWV と心血管イベント発症の関連や、大動脈硬化と左室リモデリング/左室機能との関連についても AHA や ACC (American College of Cardiology) の Scientific session で発表し、現在論文投稿中です。

また、MESA とは別に、市販前の画像ソフトの開発と、それを用いた研究にも携わりました。そのソフトは、tissue tracking という手法を用いて、心臓のシネ画像からストレイン値（心筋の“伸び縮み”の指標）を得ることができるものです。解析の過程で気づいたソフトの問題点、改善すべき点を会社にフィードバックし、また研究成果も発表して、認可へとつながるような協力体制を敷いています。私は、肺高血圧症例におい

て、tissue tracking を用いて右室、左室のストレイン解析を行いました。ストレインの数値は、tagging という従来の方法を用いた数値と良い相関がみられ、tissue tracking で得られた数値が妥当であることが示されました。また、ストレインの低下は肺高血圧症における予後規定因子である肺動脈圧と強い相関がみられ、臨床上の病勢の評価、予後の予測にも有用であることが示唆されました。この結果は SCMR (アメリカ心臓 MRI 学会) で発表し、論文は International Journal of Cardiology に掲載されました (Yoshiaki Ohyama et al. Comparison of strain measurement from multimodality tissue tracking with strain-encoding MRI and harmonic phase MRI in pulmonary hypertension, International Journal of Cardiology 182 (2015) 342-348)。

他には、心筋や血管の幹細胞の臨床試験にイメージングコアラボとして参加をしていました。近年幹細胞を用いた再生医療は盛んに行われていますが、長期予後等のハードエンドポイントは症例数も多くなりフォローアップ期間も長くなってしまいうため、心血管領域では画像所見の改善を代替エンドポイントとしてみる研究が多くなっています。特に MRI は遅延造影法を用いて心筋の梗塞巣を再現性よく定量化できるので、心筋梗塞や心筋症に対する幹細胞治療の効果判定ができるモダリティとして重宝されています。今後、日本でも同様の研究が多くなってくると予想されます。

## 6. 生物統計について

ジョンズホプキンス大学は全米で始めて公衆衛生大学院 (School of Public Health) を設置した大学です。公衆衛生大学院のビルディングは病院の隣にあり、世界各地から公衆衛生、疫学を学びに来た学生で賑わっています。Public Health の School year は 9 月から翌年の 5 月までで、生物統計を含めた様々な授業が行われます。ポストドクは、半日を 1 コマとすると週 2 コマまで好きな授業を無料で受講できる権利があり、私も留学した 1 年目に生物統計の講義を受講しました。まとまった系統的な統計の講義を受ける機会は日本ではなかなかないため、非常に勉強になりました。また講師の先生がすばらしく、基本的な記述統計から、群間比較、多変量解析まで幅広く身につけることができました。週に 1 回のホームワークと、月 1 回のテストもあり、ラボの仕事と併せると少しハードでしたが、とても有意義でした。また、統計解析ソフトウェア (Stata) を使った実習もあり、実際のデータを使って解析をし、結果の解釈をディスカッションしたりしました。Lima ラボには生物統計家がいなかったため、プロジェクトの統計処理

は全て自分で行わなければならなかったのですが、講義で身につけた知識を用いて、多変量の線形回帰、ロジスティック回帰や生存時間分析などを用いて、上記の論文を仕上げることができました。

## 7. おわりに

2年半、あっという間に過ぎたように思いますが、当初の目的であった大規模研究に携わることができ、また結果の解析、解釈に必要な生物統計も学ぶことができ、有意義な留学生活を送ることが出来ました。ラボのメンバーはアメリカ人だけでなく、ブラジル、インド、イラン、ナイジェリアなど多国籍で、文化や日常生活の違い、医療に対する考え方など、毎日の会話も新鮮で楽しいものでした。とても良いメンバーに恵まれ、お互いに助け合いながら楽しく仕事をすることができました。また、ホプキンスに日本から来られている循環器内科および循環器以外の先生や製薬会社の開発者の方とも交流ができ、なかなか日本にいたのではできないような‘人とのつながり’が持てたことも、大きな財産になっています。また、私事ではありますが留学中に子供を授かることも出来、家族一同楽しいアメリカ生活を送ることができました。公私にわたりサポートいただいた Dr.Lima にお礼を申し上げるとともに、このような機会を与えてくださった日本臨床薬理学会に、改めて感謝を申し上げます。今後は留学で学んだことをもとに、日本の臨床研究、および臨床薬理学の発展に貢献できるよう尽力する所存です。日本臨床薬理学会の皆様、今後ともよろしく願いいたします。