京都大学若手人材海外派遣事業 ジョン万プログラム
研究者派遣プログラム

成果報告書

提出日：平成 31 年 4 月 16 日

［基本情報］

○申請者

採 択 年 度：平成 30 年度

部 局 名 等：医学研究科社会健康医学系専攻薬剤疫学分野

職　　　名：特定助教

氏　　　名：佐藤　泉美（フリガナ：サトウ　イズミ）

研究課題名：医療情報データベースを用いた高齢者の薬剤治療の安全性

○渡航先

国　　　名：アメリカ合衆国

研究機関名：ラトガース大学

研究室名等：［研究室名］薬剤疫学・治療学保健研究所

［職名等・氏名］准教授・瀬戸口聡子

渡 航 期 間：1 回目　平成 30 年 4 月 6 日〜平成 30 年 9 月 12 日（160 日）

2 回目　平成 30 年 10 月 4 日〜平成 31 年 3 月 24 日（172 日）

○渡航期間中の出張

出　張　先：チェコ Prague Congress Centre

目　　　的：国際薬剤疫学会参加、発表のため

期　　　間：平成 30 年 8 月 21 日〜8 月 26 日

出　張　先：ポーランド Insutitute of Nuclear Physics Polish Academy of Sciences

目　　　的：Prof.Wojciech M.Kwiatek との面談 研究討議と最新の情報収集

期　　　間：平成 30 年 8 月 27 日〜8 月 31 日

出　張　先：日本

目　　　的：一時帰国、ビザ更新のため

期　　　間：平成 30 年 9 月 13 日〜10 月 3 日

出　張　先：ボストン Boston

目　　　的：GSA(geriatrics society of america) 2018 Annual Scientific Meeting 参加、ポスター発表のため

期　　　間：平成 30 年 11 月 14 日〜11 月 18 日

京都大学若手人材海外派遣事業 ジョン万プログラム
研究者派遣プログラム

［成果］

○プロジェクトの成果及び今後の展開

・研究概要

高齢者は加齢に伴う身体機能の低下や多剤併用の例も多いため，薬剤治療は特に注意を要する。本プログラムでは，高齢者の認知症患者を対象とし，認知症治療薬であるアセチルコリンエステラーゼ阻害 薬の薬剤相互作用を別々の 2 つの薬剤と異なるアウトカムで評価した。1 つはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬と抗コリン剤の併用によるせん妄発症，もう 1 つはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬と心抑制薬の併用による心血管系有害事象の発症である。いずれも米国のレセプトデータである Medicare と介護施設のデータである Minimum data set を用いたレトロペクティブコホート研究である。

1 つ目の研究では，抗コリン剤の併用によりせん妄の発症リスクが増加する結果が得られている。2018 年 8 月にチェコで実施された国際薬剤疫学会で口頭発表し，同年 11 月にボストンで行われた米国老年学会でポスター発表した。本研究は論文執筆中であり国際誌への投稿を予定している。2 つ目の心抑制薬の研究では，心抑制薬の併用により心血管系有害事象の発症リスクが増加していた。本結果は 2019 年米国フィラデルフィアで実施される国際薬剤疫学会で発表予定である。また，こちらの研究も論文執筆中であり国際誌への投稿を予定している。

・国際共同研究の立上げ・ネットワークの構築

渡航先の米国 Rutgers での研究者との研究活動は円滑であり，薬剤疫学研究専門家との議論だけでなく，センターに隣接する付属病院の老年専門医で観察研究にも精通する医師から臨床的な意見を頂く機会を得られるなど，研究の質を上げられる要素が大きい。また，センターで使用可能なデータベースも豊富であり，プログラマーや SE が常駐するなど国際共同研究を実施する環境に恵まれている。権限が与えられれば，日本からの遠隔操作も可能であり，2 つの論文がアクセプトされるまでは遠隔で解析作業を行う。また，本研究室は教育にも熱心に取り組んでおり，今後の京大からの医学部生のインターンの受け入れを快諾して頂き，マイコース海外実習受け入れ可能先としても教務課に報告している。

また，2 つ目の研究の共著者には台湾成功大学の研究者が参画しており，良好な研究関係が構築されたため，渡航中に日台韓米の国際共同研究が立ち上り，現在実施中である（京大の医の倫理委員会で承認済み）。今後もこの関係値は継続し，国際共同研究が定期的に実施可能と考えられる。更に，渡航中の国際薬剤疫学会の参加では，シンポジウムニストでの発表，及び口頭発表を行っており，ポーランドでの欧州の情報収集も行った。ボストンでの学会参加中の学術交流によりイタリアの Milano-Bicocca 大学の老年専門医との共同研究も実施する予定となっている。渡航先の米国だけでなく，更に国内外の研究者との議論及び情報収集ができたため，研究者のネットワークが広がった。今後の研究目的によって最適な国際共同研究先の選択と協力要請が可能であると考えられる。

・国際共著論文の投稿・発表等の状況、国際学会等での発表状況［予定を含む］

1. Izumi Sato, Isao Iwata, Tobias Gerhard, Stephen Crystal, Daniel B Horton, Soko Setoguchi. Anticholinergic Safety in US Nursing Home Residents With Dementia: Risk of Delirium and Mortality. Aug 25, 2018. 34th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, at Prague Congress Centre, Prague, Czech Republic (Oral presentation)
2. Izumi Sato, Isao Iwata, Tobias Gerhard, Stephen Crystal, Daniel B Horton, Soko Setoguchi. Increased Mortality and Delirium from Anticholinergic Drugs in Nursing Home Residents Taking Antidementia Drugs. GSA 2018 Annual Scientific Meeting, at Boston, the USA (Poster presentation)

京都大学若手人材海外派遣事業 ジョン万プログラム
研究者派遣プログラム

・在外研究経験によって習得した能力等

米国のデータベースの構造の理解，研究デザインの立案や変数の扱い，共有したプログラムから解析技術も学んだ。また，以下の研究展開方法，データベース管理や解析方法，研究室運営方法などを学んだ。

- 研究の展開方法: 研究立案，結果の評価・解釈，論文レビューの全ての段階で臨床専門医からの意見を得る。同時に，研究発表などをセンター内で実施し，疫学者からの意見交換も行う。それらにより研究デザイン，論文の方向性などがフレキシブルに変化する。研究のミーティングは基本的には 1 週間に 1 度行われ，薬剤疫学分野の権威である学長からの意見を拝聴する機会も 1 月に 1 回程度設定されている。
- データベースの管理，解析方法: データベースは High security environment サーバーにあり，各人は権限が与えられたフォルダにのみにアクセスが可能である。サーバーのメンテナンスは専属の SE 達が行い，基本的に全ての解析は研究室専属のプログラマーが行う。SE, プログラマーの多くは PhD である。また，研究内で使用する変数のコードやプログラムなどは一部共有されるため，時間と労力の短縮が可能である。
- 研究室運営: 研究室運営は PhD やそれに類する有識者で構成されている。プロジェクトマネジャは 2 人おり，PhD，MBA を保持する。あらゆる研究に関する事務や調べものから，研究申請書作成，論文提出といった学術的な面までサポートしている。対外的な事務員も PhD を有し，学術面も考慮した事務処理を可能としている。研究獲得のための研究申請時の経費算出や，研究費管理には，専属のファイナンス管理者がおり，研究者がこれらの算出に多くの時間をかける必要がない。
- 教育方針・人材育成方法等: センターでは大学院生のインターンを受け入れており，また病院が隣接されているため，薬剤疫学研究の実施を希望している医師とのコラボや，彼らのミーティングの参加も活発である。またセンターのリトリートでは，アカデミアだけではなく行政や企業からの参加も多数あり，産官学の連携が取られているようであった。またセンター内では，定期的に週に 1 回程度，外部からの有識者を招いた講演が行われおり，研究者が勉強できる機会も与えられている。

・在外研究経験を活かした今後の展開

在外研究では，薬剤疫学専門の瀬戸口先生にメンタリング頂き，体系的に薬剤疫学研究を実施する方法を学ぶことができた。既存のデータを用いる研究の特性上，研究実施中の多数の軌道修正があり，各共同研究者とのコミュニケーションの重要性を痛感すると共に，円滑に研究遂行するためのプロマネや IT 部門の SE のバックアップなど環境整備の重要性も体感した。上記の環境を全て整えていくのは，日本では状況も違うことから難しいかもしれないが，出来ることから取り入れていきたい。また，在外研究期間は在外研究の共同研究者との交流だけでなく,学会参加等での他の研究者との学術交流により国内外のネットワーク構築も進めることが出来た。これらを利用し，国際共同研究を積極的に行い，欧米，近隣アジアとの情報交換も随時行える環境を整えていきたいと考える。

京都大学若手人材海外派遣事業 ジョン万プログラム
研究者派遣プログラム

英文成果報告書

○申請者情報

部　　局　　名： Department of Pharmacoepidemiology, Graduate School of Medicine and Public Health
職　　　　　名： Assistant professor
氏　　　　　名： Izumi Sato
研 究 課 題 名： Safety of Pharmacological Treatment among Older Patients using Large Medical Database
渡　航　期　間： April 6, 2018 – September 12, 2018
October 4, 2018 – March 24, 2019

○渡航先情報

国　　　　　名： United States of America
研 究 機 関 名： Rutgers University
研 究 室 名 等： Rutgers Center for Pharmacoepidemiology and Treatment Science (PETS), Institute of Health
受入研究者名： Associate Professor of Medicine and Epidemiology・Soko Setoguchi

○渡航報告

I joined the Rutgers Center for Pharmacoepidemiology and Treatment of Science (PETS) at Rutgers, the State University of New Jersey as a visiting scholar for the past year and a half. I have already been with the center for a half year before this program was started, from April 2018 to March 2019. Rutgers University, established in 1766, is the eighth oldest university in the United States. There are more than 70,000 students and over 8,500 faculty and 14,900 staff at Rutgers. Rutgers has three main campuses located in the State of New Jersey: New Brunswick, Newark, and Camden.

The PETS Center is located in Institute for Health, Health Care Policy and Aging Research(IFH), which is housed on the New Brunswick campus, IFH employs 9 administrative/Business personnel, 106 faculty members, 20 research staff, including analysts, project managers, and four system engineers. Rutgers and IFH seems to be a well-organized institution with a good environment for researchers to conduct high quality studies smoothly and efficiently. A core faculty member who has access to large databases kindly allowed me to use them for my studies. I owe him a lot of gratitude for his help, as it is exceedingly difficult to obtain such databases due to cost, time, and stringent access requirements that make accessing these resources difficult. All of the databases are stored on the servers in the IFH and are managed by the IT department under the high-security networking system. The IT department had been very supportive of me during my time with the program. I also appreciate their kind effort.

PETS was established in July 2017 with support of the Chancellor, Brian Strom, who is one of the most famous pharmacoepidemiologists and one of the fathers of the field. All of the PETS faculty members are core faculty members at the IFH. They have rich experience, knowledge, and skills in the field of pharmacoepidemiology. At PETS, they have a research meeting each week and a monthly seminar titled "Storytime with Brian (Strom)", where they can discuss any open topics,

conduct a rehearsal of an upcoming presentation for a conference, provide feedback of grant results, etc. I also made several presentations at the PETS research meetings and Storytime with Brian even to solicit their advice. They gave me a lot of feedback and guidance, all of which were helpful to me. I sincerely appreciated all of their support for me as well.

During my program, I'd conducted two studies evaluating elderly residents with dementia in a skilled nursing facility (SNF) enrolled in Medicare Part D in US Medicare and the Minimum Data set (MDS) between 2007 and 2013. MDS is a part of the federally mandated process for the clinical assessment of all residents in Medicare and Medicaid certified nursing homes. The first study is to investigate whether anticholinergic drugs (ACDs) increase the risk of delirium and mortality. The second study is to assess the risk of adverse cardiac events of combined use of Acetylcholinesterase inhibitors(AChEI) and Cardio-suppressive drugs (CS).

As for the first study, we made an oral presentation at the conference of pharmacoepidemiology in August and a poster presentation at the meeting of the Gerontological Society of America in November. I received productive suggestions and thought from many researchers at both conferences, which was useful to improve the quality of our study. Now I am in the process of writing a manuscript to submit an international journal. Hopefully it will be accepted this year. Regarding the second study, we are going to make a presentation at the International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapuetic Risk Management this August. I hope to have a productive discussion with many of the researchers there. I'd be happy if our studies help to improve the safety of drug treatment among elderly patients with dementia at the end of their term.