

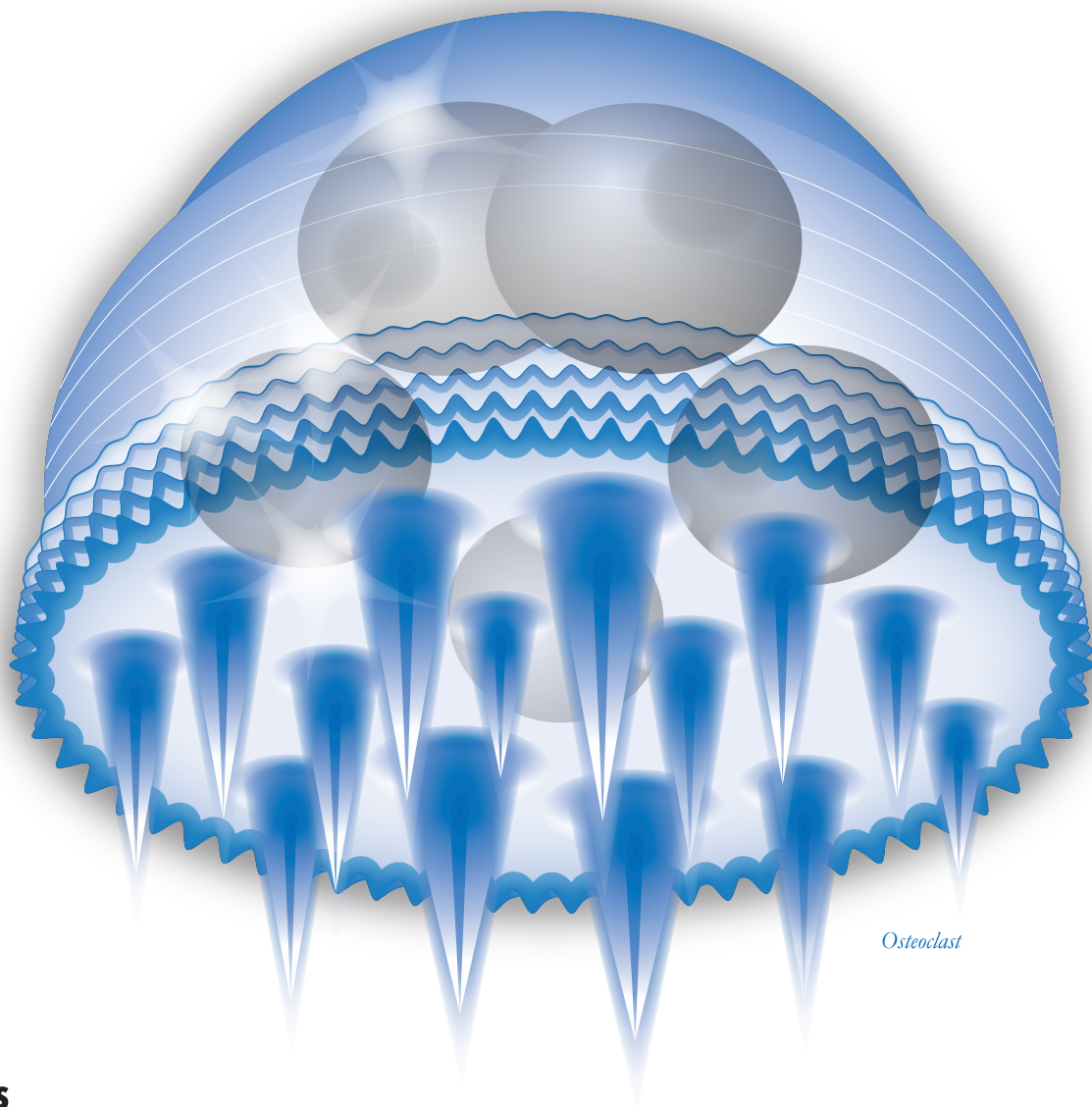
bios

ビ オ ス

VOL.25-II

2020

JUN.



Osteoclast

Contents

- 1 **Interview**
舘田一博先生に聴く
「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)」
- 3 **Perspective**
「メトホルミンを見直す」
関根信夫
- 7 **Key Word**
「糖尿病患者の骨折リスクとその管理」
伊木雅之
- 9 **EBM Update**
「FMT(糞便移植)の新たなリスク
～ESBL産生*Escherichia coli*(*E.coli*)感染による
重症化例～」
「Encorafenib、Binimetinib、Cetuximabによる
BRAF V600E変異型転移性大腸癌の治療」
中島 淳
- 11 **B's View**
「2020年度診療報酬改定で変わる腎代替療法の
評価」

舘田一博先生に聴く

東邦大学医学部 微生物・感染症学講座教授



舘田一博 (たてだ かずひろ)

世界中で新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の拡大が続く中、日本においても緊急事態宣言が発令されている。感染蔓延期の只中にある今、医療現場においては各地で院内感染が起きており、救える命が救えなくなる「医療崩壊」を懸念する報道も散見される。一方、治療法は確立されていないが、治療薬候補のひとつが5月7日に特例承認され、他の治療薬の治験も進んでいる。

日々情報が更新され、知見が集積されつつある新型コロナウイルス感染症について、日本感染症学会理事長で新型コロナウイルス感染症対策専門家会議のメンバーでもある舘田一博先生にお伺いした。
(インタビュー実施日2020年5月7日)

1985(昭和60)年3月長崎大学医学部卒業。1985(昭和60)年6月長崎大学医学部第二内科入局。1990(平成2)年10月東邦大学医学部微生物学講座 助手。1999(平成11)年10月米国ミシガン大学呼吸器内科に留学。2005(平成17)年12月東邦大学医学部微生物・感染症学講座 准教授。2011(平成23)年4月同講座 教授。東邦大学医療センター大森病院 感染管理部部長。関係学会等：日本感染症学会 理事長(2017～)、日本臨床微生物学会 理事長(2018～)、ICD協議会 議長(2017～)。

新型コロナウイルス感染症の特徴

国内の新型コロナウイルス感染症については、ここ数ヶ月で症例数が1万を超えるにあたり、様々な知見が得られるようになってきました。第一は年齢を問わず感染しますが、特に高齢者に重症例が多いという特徴です。60代以上になると死亡率が高くなり、80代では10%を超えています。インフルエンザと比べると、インフルエンザが高齢者だけでなく小児も重症化するリスクが高いのに対し、新型コロナウイルス感染症では小児の重症例は非常に少ないという違いがあります。全体の死亡率は2～3%で、インフルエンザよりも少し高いと考えられていますが、無症状の人の数が正確に把握できていませんので、それが明らかになると分母が大きくなり、死亡率が下がってくる可能性があります。高齢者の重症化リスクが高い理由は、まだよくわかっていませんが、高血圧や循環器系の基礎疾患を有する人たちが重症化しやすいといわれています。また肺炎の画像は典型的なもののですが、血栓を生じさせる傾向にあり、血栓による心筋梗塞、脳梗塞、肺塞栓などの病態も相まって、症状が現れて1週間程度で急激に重症化することが知られています。これらが従来のウイルス性肺炎とは異なる点であり、留意しなければ

いけない点だと考えています。

第二は、感染経路として飛沫感染と接触感染が知られている中で、飛沫感染により特徴がみられることです。新型コロナウイルス感染症では、インフルエンザのような咳やくしゃみによる飛沫感染よりも会話をしているときのマイクロ飛沫による感染が多いと考えられます。唾液の中にウイルスが存在し、それがマイクロ飛沫になって感染が拡大していくわけです。総じて現時点では、最初予想していたより感染性が高く、重症化しやすいと感じています。

診断のための検査法とその戦略

新型コロナウイルス感染の有無を診断するためにPCR法による検査を行っています。日本は世界各国に比べ、検査数が少ないといわれています。しかし、人口あたりの死亡率をみると、米国の50分の1であり、ヨーロッパ諸国と比べても低く抑えられています。これは検査を行うキャパシティが少ない中で、重症者を優先するという戦略が今のところ上手くいっているといえるでしょう。もちろん、今後は医師が必要と考えるすべての人に対して検査ができる体制を作る必要があります。

一方でPCR法だけでなく抗原検査が導入できるよう検討

表 入退院等の状況(5月6日12時時点)

	入院治療を要する者等	軽～中等症の者(無症状を含む)					退院した者	死亡者
		軽～中等症の者(無症状を含む)	人工呼吸器又は集中治療室に入院している者	症状の程度確認中	入院待機中の者	症状有無確認中		
国内事例 (チャーター便帰国者を除く)	11,731 (-205)	5,396 (-169)	308 (-1)	652 (-29)	260 (-19)	5,115 (+13)	4,901 (+331)	543 (+22)
空港検疫	145	145	0	0	0	0	2	0
チャーター便帰国者事例 (水際対策で確認)	0	0	0	0	0	0	15	0
合計	11,876 (-205)	5,541 (-169)	308 (-1)	652 (-29)	260 (-19)	5,115 (+13)	4,918 (+331)	543 (+22)

(括弧内は前日からの変化)
出典：厚生労働省による報道発表資料より

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)

がなされています。インフルエンザのように迅速診断キットができれば、外来やベッドサイドで簡単に検査が行えますので、診療の現場も大きく変わってくるはずです。また、感染者数を正確に把握するために広く抗体検査を行う必要もでてくると思います。

治療薬と使い方

治療薬に関してはまだ確立していませんが、2020年5月7日にエボラウイルス感染症の治療薬、レムデシビルが新型コロナウイルス感染症の治療薬として承認されました。先行して米国で承認され、このたび日本でも異例の速さで承認されましたが、特効薬というわけではありません。またインフルエンザの治療薬であるファビピラビルも新型コロナウイルス感染症に対する承認に向けて動いています。他に症状の改善に役立つ薬として吸入ステロイド薬のシクレソニドが検討されています。興味深いのは、リウマチの治療薬であるトシリズマブです。新型コロナウイルス感染症の重症例では、インターロイキン (IL) - 6 の血中濃度が顕著に上昇していたとの報告がありますが、トシリズマブは IL- 6 のサイトカインを中和する抗体製剤ですので、その効果のほどが期待され、治験が始まっています。さらに抗寄生虫薬イベルメクチンの治験も始まろうとしています。ただこれらはいずれも新型コロナウイルス用に開発された薬剤ではありませんので、治験の報告をきちんと把握し、臨床現場で使う場合は注意深く経過をみていくことが大切です。

一方、薬の使い方に関しても検討を重ねていくことが必要です。これまでの経験から重症例に対しての薬剤の効果は限定的ですので、重症化するリスクの高い患者に対して、重症化する前に適切な治療薬を選択し、重症化を防ぐことが大切だと考えています。

医療現場の現状と課題

各医療機関においては、新型コロナウイルス感染症の患者が増えるとともに院内感染が大きな問題になっています。さらには残念なことに感染者 (入院患者) や感染病棟を受け持つ医療従事者に対しての偏見や差別の問題も浮上してきています。感染症の専門医ならともかく、そうでなければ医療従事者にも新型コロナウイルス感染症への恐怖が沸き起こるのは当然だと思いますが、病院全体で新型コロナウイルス感染症に向き合い、各人がそれぞれの立場を理解し、協力し合う体制を作ることが大切です。

医療従事者は、マスクや手洗いはに関しては訓練されていますから冷静に感染リスクをできるだけ減らすための努力をしなければいけません。各施設が取り決めた感染拡大防止のガイドラインに従いつつ、一つ一つシチュエーションに合った臨機応変な対応が必要だと思います。各現場では、今後もさらに情報が更新されていく新型コロナウイルス感

染症の病原体の特徴を理解しながら、最善の対策を考えていくことが大切です。

もうひとつ、課題としては再度陽性になる症例に関して、再度陽性になった場合に感染性があるのかどうかを慎重に観察する必要があります。医療現場のキャパシティを考えるにあたって、PCR 法による検査結果が陰性にならなければ、患者はずっと入院している必要があるのか、また医療従事者は現場復帰できないのか、見極めることが大切です。

現況の評価と未知なる病原体への感染対策

5月7日の時点で振り返ると国内における感染者数は減少傾向にあるといえます。理由は、第一に緊急事態宣言によって、国民一人ひとりが、三密 (密閉、密集、密接) を避け、人との接触を 80% 抑制すること、またマスクの活用、手洗いなどの行動変容を実践し、感染拡大防止に協力していることが挙げられます。このことは、無理のない形で生活できる新たな社会構造を作る必要性が立証されたといえます。5月4日には、厚生労働省から「新しい生活様式」が公表され、その中で具体的な実践例が提示されています。

第二の理由は、気温の上昇によって感染性が下がっていくというウイルス特性にあります。従って季節の変化によって気温が下がってくると、再び感染拡大が起きる可能性はありますが、その時は今よりも医療機関において余裕のある行動ができ、受け入れ態勢も整ってくるのではないかと考えています。

感染蔓延期を迎えた今は、誰もが感染している可能性があります。無症状の人の数も計り知れませんが皆が感染を広めるリスクを持っていると考えられます。そういう状況下では、ユニバーサルプリコーション*が必要になってきます。

一方、世界各国に比して人口あたりの死亡率の低さは、日本の医療の質の高さを物語っていると思います。幸いなことに米国のように人工呼吸器が不足するという事態も起きていません。また国民皆保険制度による医療へのアクセスの良さ、国民の皆さんの適切な行動も高く評価できます。

長い目でみると、今後新たに、新型コロナウイルスのような未知なる病原体による感染症が猛威をふるう可能性は十分あります。そんな中で私たちが今経験している苦難は、医療関係者だけでなく、一般市民を巻き込んだ形で様々な対応策を考える貴重な機会であると考えられています。すなわち、この経験を活かして未知の病原体に対する備えと皆さんの協力体制の在り方を考えていくことが大切なのです。

*ユニバーサルプリコーション：

「すべての患者体液・排泄物を感染の可能性があるものとみなして取り扱う」という医療機関における感染対策。ここではユニバーサルプリコーションを米国におけるスタンダードプリコーションを含む広い意味で使用している。

メトホルミンを見直す

関根信夫

独立行政法人地域医療機能推進機構 (JCHO)
東京新宿メディカルセンター院長

せきね のぶお/1983年東京大学医学部卒業。1985年東京大学第4内科入局。1992年ジュネーブ大学臨床生化学教室リサーチフェローとしてインスリン分泌に関する基礎研究に従事。2003年東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科講師。2007年東京厚生年金病院(現JCHO東京新宿メディカルセンター)内科部長。副院長を経て、2016年より現職。



メトホルミンの歴史的概要

メトホルミンをはじめとするビグアナイド薬は、古く中世ヨーロッパで糖尿病の治療に用いられていた薬草 *Galega officinalis* (別名French lilacまたはgoat's rue) の主成分であるgalegine (グアニジン誘導体) に由来する。1920年代にすでに血糖低下作用が知られていたgalegineは毒性が強く、その後開発されたメトホルミン・フェンホルミンが1950年代に実臨床の場に登場した¹⁾。しかし、特にフェンホルミンは乳酸アシドーシスという致命的な副作用を生じることがわかり、ビグアナイド薬は使用が長らく制限される(米国では使用中止)という憂き目を見る。1990年代になって、ようやくその有用性が見直され、またメトホルミンについては安全性も確認されたため、広く使われるようになった²⁾。

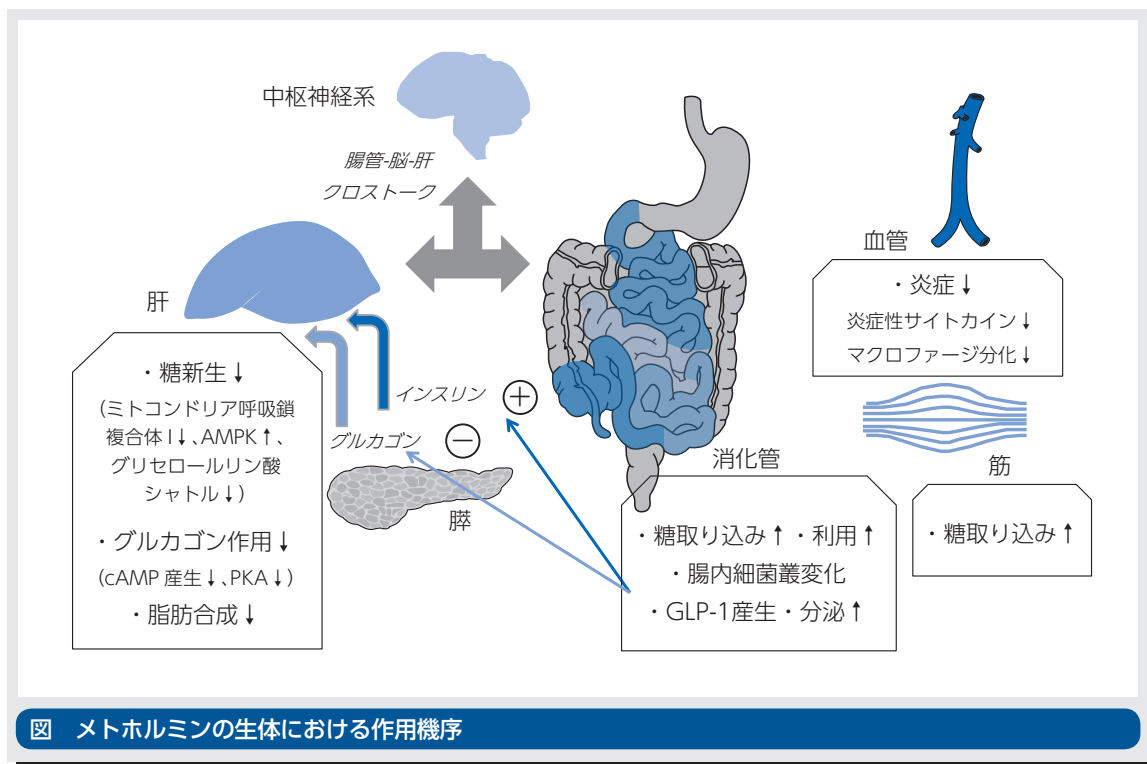
臨床効果で特に注目されたのは、英国における大規模臨床試験UKPDSであり、とりわけ肥満2型糖尿病においてメトホルミン単剤投与群では全死亡(相対リスク0.64)および心筋梗塞(同0.61)の抑制が認められたことである³⁾。また、メトホルミンはスルホニル尿素(SU)薬に代表されるインスリン分泌促進効果を有さず、主としてインスリン抵抗性改善の方向に作用し、体重減少にもはたらき得ることから、糖尿病発症予防にも有効(平均

2.8年の追跡で31%発症抑制)⁴⁾⁵⁾であることが示された。

メトホルミンは既に20年の長きにわたり、米国(ADA)および欧州(EASD)両糖尿病学会により2型糖尿病における第一選択薬と位置づけられ、グローバルスタンダードとしての地位を保っている⁶⁾。このように歴史は古いものの、その作用機序については長らく不明の点が多かった。しかしながら、近年においてもなお新たな知見が集積されており、まだまだ興味の尽きない薬剤でもある。本稿では、60年以上の歴史をもつ‘古くて新しい’薬メトホルミンに関する最近の報告を紹介しつつ、その臨床的有用性を見直すこととしたい。

メトホルミンの生体における作用機序(図)

メトホルミンの血糖低下作用の主たる標的臓器は肝臓であり、糖産生(糖新生)抑制が主な作用機序であると説明されてきた¹⁾。一方、メトホルミンが筋でのブドウ糖取り込みを促進することも示されており、インスリン分泌刺激によらない、いわゆるインスリン抵抗性改善作用を発揮するものと考えられている。しかしながら、メトホルミン投与後の生体内での分布をみると肝、腎、消化管への集積が顕著であり、最近の研究でも消化管における作用が少なからずあることがわかってきた¹⁾⁷⁾。



メトホルミンは腸管におけるブドウ糖の取り込みを増加させ、嫌気的なブドウ糖利用を促進することにより小腸における乳酸の産生を増やす⁷⁾。最近、臨床的にも興味深いメトホルミンの作用としてGLP-1の濃度を増加させることが多数報告されている⁸⁾。このメカニズムとしては、メトホルミンにより直接または胆汁酸吸収への影響を介して間接的に小腸L細胞からのGLP-1分泌を増加させることが主であり、むしろDPP-4への影響は少ないようである⁷⁾。さらに最近注目されている作用として、メトホルミンによる腸内細菌叢の変化がある⁷⁾。以上のようなメトホルミンの消化管への作用は、血糖降下のみならず消化器系副作用にも関連するものと考えられる。

これら代謝系への作用とは別に、メトホルミンには発がんリスクを減らす作用があることが指摘されている⁹⁾。メトホルミンは程度の差(10-40%)こそあれ、がん(乳腺、大腸、肝、膵、前立腺、肺など)の発症および死亡を減少させるという報告が多数あり、様々な臨床試験も実施されている。発がん抑制のメカニズムとしては、血中インスリンレベルを下げることによりインスリンの細胞

増殖刺激作用を抑制することや、メトホルミンが直接がん細胞に作用してAMP-activated protein kinase (AMPK、後述)の活性化、ひいてはmTOR経路の抑制を介してその増殖阻害またはアポトーシス誘導にはたらくことなどが考えられている⁹⁾。

また、メトホルミンは炎症性サイトカインの産生を抑制し、単球からマクロファージへの分化を妨げることで抗炎症作用を有することが報告されている¹⁾。さらにはこのような抗炎症作用、および動脈硬化抑制(血清脂質低下作用もある)、発がん抑制、酸化ストレスによるDNA損傷、さらには認知機能の改善など、老化に関連する様々なプロセスをメトホルミンが改善し得るとする議論もなされ¹⁰⁾、ますます興味は尽きない。

メトホルミンの細胞レベルでの作用機序

メトホルミンの細胞内における作用標的はミトコンドリアであり、呼吸鎖複合体Iを阻害することによりATP産生を抑制し、ADP/ATP比・AMP/ATP比を増加

させる結果、AMPKが活性化される¹¹⁾。AMPKは細胞内エネルギー代謝調節に重要な役割を果たす、エネルギーセンサーとも言える酵素であり、アセチルCoAカルボキシラーゼの活性を阻害して脂質の合成抑制・酸化促進をもたらし、ひいては糖新生抑制やインスリン抵抗性改善に作用する¹¹⁾。近年、これに加えてメトホルミンがミトコンドリアのグリセロール-3-リン酸デヒドロゲナーゼひいてはグリセロールリン酸シャトルを阻害することにより、乳酸からピルビン酸への変換およびグリセロールの糖新生経路への供給を阻害することが報告された¹²⁾。さらに、メトホルミンはATP産生抑制自体に加えて、増加した細胞内のAMPがグルカゴンによるアデニルシクラーゼを介するcAMPの上昇を抑制し、プロテインキナーゼA経路に抑制的に作用することによって糖新生を阻害し得ることも示された¹³⁾。このように長らく謎であったメトホルミンの分子レベルにおける作用機序についての研究結果が、近年続々とトップジャーナルに掲載されていることはきわめてエキサイティングな状況と言えよう。

メトホルミンの臨床的有用性

2型糖尿病薬物治療の第一選択薬とされているメトホルミンには、確かに数々の利点がある(表)。米国糖尿

病学会が掲げる最新の標準的治療においても、メトホルミンは第一に選択すべき経口薬であり、忍容性・禁忌において問題がなければできるだけ限り継続し、続く薬物はメトホルミンと併用すると記載されている⁵⁾。UKPDSの成績³⁾からは肥満2型糖尿病におけるインスリン抵抗性改善作用が強調されるところではあるが、実際にはその多彩な作用機転からも非肥満あるいはインスリン分泌低下例においても効果が期待できる。

近年、多くの臨床試験の成績から、糖尿病の薬物治療に伴う低血糖および体重増加の心血管イベント・死亡リスクにおける悪影響が懸念されている。その点、単剤では低血糖を生じず、体重もむしろ減らす方向にはたらくメトホルミンは、GLP-1受容体作動薬やSGLT2阻害薬などとともに、とりわけ過体重・メタボリックシンドロームの糖尿病患者において積極的に用いられるべきと考えられる。

メトホルミンの通常用量は1日500mg～2,250mgと幅広く、患者の状況(年齢、肥満度、腎機能など)に応じて調節が可能である。またインスリンを含むほぼ全ての糖尿病薬との併用が可能であり、有用性が高い。前述のGLP-1増加作用との関連で言えば、DPP-4阻害薬との併用はGLP-1濃度のさらなる増加、さらにDPP-4阻害薬によるグルカゴン分泌抑制—肝糖産生抑制効果とも相まって、効率良く血糖改善にはたらく可能性を示唆する

表 メトホルミンの臨床的有用性

- ・ 歴史が古くエビデンスが豊富である
- ・ 比較的安全に使用できる
- ・ 単剤では低血糖を起こさず体重も増やさない
- ・ 大血管合併症の抑制効果が期待される
- ・ 肥満2型糖尿病(メタボリックシンドローム)においてインスリン抵抗性改善に作用する
- ・ 高インスリン血症のみならずインスリン分泌の低い症例でも効果を発揮し得る
- ・ 安価である
- ・ 血糖降下作用以外の副次的効果(がん抑制、抗炎症、抗老化など)も示されている

ものである。

メトホルミンの副作用で最も頻度が高いのは下痢、悪心・嘔吐、食欲低下などの消化器症状であり20-30%に認められる¹⁾。最も警戒しなければならないとされる重篤かつ致死的な副作用は乳酸アシドーシスであるが、実際には発症頻度は低く、適正な使用がなされれば安全に使用できる。この点、日本糖尿病学会から「メトホルミンの適正使用に関するRecommendation」¹⁴⁾が出されており、特に腎機能障害(eGFRのレベル別に注意喚起)、脱水、シックデイ、過度のアルコール摂取、心血管・肺機能障害、手術前後、肝機能障害、高齢者の使用について言及されているので参考にされたい。

参考文献

- 1) Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017 ; 60(9): 1577-1585.
- 2) Davidson MB, Peters AL. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 1997 ; 102(1): 99-110.
- 3) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352(9131): 854-865.
- 4) Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002 ; 346(6): 393-403.
- 5) Apolzan JW, Venditti EM, Edelstein SL, et al: Long-term weight loss with metformin or lifestyle intervention in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Ann Intern Med*. 2019 ; 170(10): 682-690.
- 6) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2020 abridged for primary care providers. *Clinical Diabetes*. 2020 ; 38(1): 10-38.
- 7) McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*. 2016 ; 59(3): 426-435.
- 8) Wu T, Thazhath SS, Bound MJ, et al: Mechanism of increase in plasma intact GLP-1 by metformin in type 2 diabetes: stimulation of GLP-1 secretion or reduction in plasma DPP-4 activity? *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 ; 106(1): e3-e6.
- 9) Heckman-Stoddard BM, DeCensi A, Sahasrabundhe VV, et al: Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence. *Diabetologia*. 2017 ; 60(9): 1639-1647.
- 10) Valencia WM, Palacio A, Tamariz L, et al: Metformin and ageing: improving ageing outcomes beyond glycaemic control. *Diabetologia*. 2017; 60(9): 1630-1638.
- 11) Zhou G, Myers R, Li Y, et al: Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*. 2001 ; 108(8): 1167-1174.
- 12) Miller RA, Chu Q, Xie J, et al: Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature*. 2013 ; 494(7436): 256-260.
- 13) Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, et al: Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*. 2014 ; 510(7506): 542-546.
- 14) 日本糖尿病学会:「ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会」から:メトホルミンの適正使用に関するRecommendation(2020年3月18日改訂). http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_metformin.pdf

1. はじめに

平成28年国民健康栄養調査によれば、糖尿病の推定有病者数ははじめて1000万人を超え、予備軍を含めると2000万人と言われる。一方、骨粗鬆症も有病者数1300万人とされる重大な健康問題である。本稿では糖尿病の骨折・骨粗鬆症への影響と骨折リスク管理について述べる。

2. 糖尿病患者の骨折リスク

インスリンは骨芽細胞にあるインスリン受容体を介して骨形成を促進しているが、1型糖尿病ではインスリンの分泌低下によって骨形成が低下し、低骨密度となって骨折リスクが上昇する。これまでの糖尿病患者の骨折リスクに関する研究のメタアナリシス¹⁾では健常者を基準にした骨折リスクは6.94倍にもなるという。

2型糖尿病では骨密度は健常者より高いとする報告が多い。これらの報告をまとめた前出のメタアナリシスでは糖尿病患者では健常者より骨密度は大腿骨近位部z-scoreにして0.27高かった。それに関わらず、同部骨折リスクは健常者の1.38倍であった¹⁾。この結果は主に白人の研究によるものだが、日本人ではどうか。Yamamotoら²⁾は健常者を基準にした骨折のオッズ比が女性で1.86倍、男性では4.73倍と前記メタアナリシスよりも高い値を報告した。

著者らの地域在住高齢男性を対象にしたコホート研究³⁾では、HbA1cや空腹時血糖が糖尿病域にある者では正常域の者より骨密度は高いが、骨粗鬆症性骨折のリスクは高く、多変量調整ハザード比で3近くとなった。しかも、主要骨粗鬆症性骨折ではHbA1cが前糖尿病(5.7%以上6.5%未満)の段階でも有意なリスク上昇を示しており、日本人の骨折リスクは白人よりも早い段階で、大きく上昇する可能性がある。

3. 骨折リスク上昇のメカニズム

2型糖尿病では持続する高血糖によって成熟骨芽細胞が機能不全に陥り、リモデリング間隔が延長し、二次石灰化が進んで、骨密度が上昇する。一方、リモデリング間隔の延長はAdvanced glycation end products (AGE)の蓄積をもたらし、Pentosidineなどの加齢架橋物質がコラーゲンの柔軟性を低下させ、骨脆弱性が増大し、骨折リスクが上昇する⁴⁾。いわば、硬いが脆い骨になるわけだ。これらの変化は血中や尿中Pentosidine濃度の上昇や腰椎海綿骨の微小骨折を反映する海綿骨スコア(Trabecular bone score)の低下として観察され、骨の材質特性の劣化と考えられる。これに加え、インスリン治療中の低血糖、網膜症による視力低下や末梢神経障害による感覚の鈍麻が転倒リスクを上げることも関係している。

糖尿病患者の骨折リスクとその管理

4. 糖尿病患者の骨折リスク評価

2型糖尿病の場合、一般に骨密度は高値を示すので、骨密度の通常の判断基準では骨折リスクを過小評価する。加えて、WHO骨折リスク評価ツールFRAX®では、続発性骨粗鬆症に1型糖尿病は含まれるが、2型糖尿病は含まれないので、2型糖尿病患者の骨折リスクは過小評価される⁵⁾。通常は、骨粗鬆症性骨折がなければ、骨密度T-score<-2.5SDで薬物療法を考慮するが、糖尿病ではこれを<-2SDとすることや、FRAX®であれば、骨密度のT-scoreを0.5下げて入力することが提案されている⁶⁾。この基準は今後、有効性評価が必要だが、当面はこれに従った対応が望まれる。

5. 糖尿病患者の骨折リスク管理

未治療糖尿病患者において、血糖コントロールの達成によって骨形成マ-

伊 木 雅 之

いき まさゆき/奈良県立医科大学大学院修了、医師、医学博士。大阪医科大学、福井医科大学を経て1997年より現職。2014年から4年間近畿大学医学部長。専門は骨折・骨粗鬆症の疫学と予防。日本骨粗鬆症学会理事、日本衛生学会理事、日本公衆衛生学会代議員、日本産業衛生学会指導医、日本公衆衛生学会認定専門医、社会医学専門医・指導医、日本骨粗鬆症学会賞、同森井賞、同学術振興賞、日本骨代謝学会学術賞等、受賞。第22回日本骨粗鬆症学会(2020年10月9-11日)会長。



カーであるオステオカルシンは上昇し、骨吸収マーカーは低下して⁷⁾骨代謝は回復するので、骨折リスクも下がる方向にはある。しかし、HbA1c 6.0%未満を目指す強化療法と7.5%未満を目指す従来法を比較する無作為化比較試験(RCT)では、平均3.8年の追跡期間中の転倒と骨折、いずれの発生にも有意差は見られなかった⁸⁾。血糖コントロールが骨脆弱性を改善するには時間がかかるのかもしれない。したがって、骨折リスクを下げるためには血糖コントロールだけでは不十分で、上記の判定基準で治療の必要な患者を抽出し、骨粗鬆症の薬物療法を行うことが必要である。

糖尿病患者では骨代謝は低回転で、骨密度が比較的高いので、骨吸収抑制薬の効果が出にくいと予想されるが、RCTや観察研究の事後解析では、アレンドロン酸などのビスホスホネートによる骨密度の上昇効果に糖尿病の有無による有意な差は見られていない⁹⁾¹⁰⁾。骨吸収抑制剤の骨折予防効果を糖尿

病の有無で比較検討した質の高い研究はないが、骨密度への効果からは糖尿病でも非糖尿病と同等の骨折防止効果が期待できる。ラロキシフェンについては、その骨折予防効果を検証したMORE trialの部分研究で、椎体骨折発生のオッズ比は糖尿病群0.13に対し、非糖尿病群0.59で、有意ではないものの糖尿病群でむしろ大きな骨折予防効果を示していた¹¹⁾。これはラロキシフェンに報告されているAGEの減少効果¹²⁾が関係しているのかもしれない。テリパラチドの骨密度と非椎体骨折抑制効果についての観察研究の再解析でも、糖尿病と非糖尿病の間に有意な差は見られなかった¹³⁾。以上より、骨吸収抑制剤を含め、糖尿病では効果が劣るとする研究結果は見られず、非糖尿病と同等の効果を期待してよいと考えられる。したがって、糖尿病患者の骨折リスクを正しく評価し、患者の嗜好も含めて適切な薬剤を選択することが望まれる。

参考文献

- 1) Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2007 ; 18(4) : 427-444.
- 2) Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al: Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res.* 2009 ; 24(4) : 702-709.
- 3) Iki M, Fujita Y, Kouda K, et al: Hyperglycemic status is associated with an elevated risk of osteoporotic fracture in community-dwelling elderly Japanese men: The Fujiwara-

kyo osteoporosis risk in men (FORMEN) cohort study. *Bone.* 2019 ; 121 : 100-106.

- 4) Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2010 ; 21(2) : 195-214.
- 5) Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al: Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA.* 2011 ; 305(21) : 2184-2192.
- 6) Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, et al: Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int.* 2018 ; 29(12) : 2585-2596.
- 7) Okazaki R, Totsuka Y, Hamano K, et al: Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 ; 82(9) : 2915-2920.
- 8) Schwartz AV, Margolis KL, Sellmeyer DE, et al: Intensive glycemic control is not associated with fractures or falls in the ACCORD randomized trial. *Diabetes care.* 2012 ; 35(7) : 1525-1531.
- 9) Anagnostis P, Paschou SA, Gekas NN, et al: Efficacy of anti-osteoporotic medications in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Endocrine.* 2018 ; 60(3) : 373-383.
- 10) Schwartz AV. Efficacy of Osteoporosis Therapies in Diabetic Patients. *Calcif Tissue Int.* 2017 ; 100(2) : 165-173.
- 11) Johnell O, Kanis JA, Black DM, et al: Associations between baseline risk factors and vertebral fracture risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *J Bone Miner Res.* 2004 ; 19(5) : 764-772.
- 12) Saito M, Marumo K, Soshi S, et al: Raloxifene ameliorates detrimental enzymatic and nonenzymatic collagen cross-links and bone strength in rabbits with hyperhomocysteinemia. *Osteoporos Int.* 2010 ; 21(4) : 655-666.
- 13) Schwartz AV, Pavo I, Alam J, et al: Teriparatide in patients with osteoporosis and type 2 diabetes. *Bone.* 2016 ; 91 : 152-158.

FMT(糞便移植)の新たなリスク～ESBL産生*Escherichia coli*(*E.coli*)感染による重症化例～

Drug-Resistant *E.coli* Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant.

Zachariah Defillipp, Patricia P. Bloom, Mariam Torres Soto, et al: N Engl J Med. 2019; 381: 2043-2050.

■背景

Clostridioides difficile(*C.difficile*)感染や造血幹細胞移植後の移植拒絶反応の予防など、様々な疾患の治療法として糞便移植(FMT)の効果に期待が高まっている。FMTが直接的な原因である細菌感染や重症化の症例が2件報告された。

■症例提示

患者1:

C型肝炎ウイルス感染による肝硬変を患う69歳の男性患者に、難治性肝性脳症の治療としてFMTカプセルを3週間に渡り経口投与。最終投与から17日後に患者は38.9℃の高熱と咳嗽を呈した。症状発生初期に得られた血液培養からグラム陰性桿菌の増殖が確認され、ESBL(extended spectrum beta lactamase)産生*E.coli*であることが判明。メロペネムおよびエルタペネムを14日間投与し、治療は完了。抗生剤治療後に患者の容体は安定し、患者の糞便からESBL産生菌は確認されなくなった。

患者2:

骨髄異形成症候群を患う73才の男性患者にFMTカプセルを造血幹細胞移植手術の前後に経口投与。また、セフポドキシムによるグラム陰性菌感染の予防を行った。FMTの最終投与から8日後に患者は39.7℃の高熱及び精神異常を呈した。患者の血液培養からグラム陰性桿菌が確認され、メロペネムの投与を開始したが、患者の容体

は改善せず、重度の敗血症により2日後に死亡。最後の血液培養でESBL産生*E.coli*が確認された。

■結果

ESBL産生*E.coli*はFMTカプセルからも確認され、これらのESBL産生*E.coli*が患者の血中に出現したものと遺伝的に極めて近い関係にあることが判明した(SNP解析)。FMTの前に採取された患者の糞便からは同様の*E.coli*は発見されなかった。また、同じドナーの糞便を用いてFMTを受けた患者12人中5人からESBL産生菌が確認され、

*C.difficile*感染患者では7人中4人からESBL産生菌が確認された(表)。ESBL産生*E.coli*出現がFMTにより引き起こされた可能性は極めて高い。他ドナーの糞便から作られたFMTカプセルからESBL産生菌は確認されなかった。

■結論

FMTにおいてドナーからレシピエントへESBL産生菌が感染するリスクを考慮し、ドナー糞便のスクリーニングを強化する必要がある。

表 ESBL産生菌スクリーニングの結果

患者	有害事象	最後の FMT 投与から 糞便検査までの週数	ESBL スクリーニング結果
肝性脳症の患者			
患者 1	菌血症	4	陰性
患者 A	無し	18	陰性
患者 B	無し	20	陰性
造血幹細胞移植(同種移植)の患者			
患者 2	菌血症、死亡	無し	*
患者 C	無し	11	陰性
患者 D	無し	18	陽性
難治性及び再発性 <i>C.difficile</i> 感染患者			
患者 E (肝臓移植)	無し	12	陽性
患者 F (憩室炎)	無し	20	陰性
患者 G (症状無し)	無し	11	陽性
患者 H (症状無し)	無し	21	陽性
患者 I (前立腺癌)	無し	21	陽性
患者 J (クローン病)	無し	16	陰性
患者 K (クローン病)	無し	28	陰性

* 患者死亡のためスクリーニング不可

欧米諸国においてFMTは難治性偽膜性腸炎(*C.difficile*)の確立された治療法として認知されており、ドナー糞便のスクリーニングは厳密な手順に従って行われている。しかしながら、FMTによるレシピエントの重症化は稀に起こる。FMTを受けた難治性*C.difficile*患者において多剤耐性菌*E.coli*により引き起こされた菌血症やFMT後に発生した敗血症ショックなど、FMTによる重症化リスクは過去に報告されているが(Quera et al. 2014; 8: 252-3, Trubiano Ja et al. 2013; 25: 255-7)、ESBL産生*E.coli*による重症化が確認されたのはこの症例が初めてである。表に示した様に、同じドナーからのFMTを受けた患者12人の内5人の糞便においてESBL産生菌の存在が確認された。また陽性患者5人の内4人が難治性*C.difficile*患者であったことはESBL産生菌が*C.difficile*治療におけるFMTの新たなリスクとなり得ることを示唆している。ESBL産生菌の有無が糞便スクリーニングの項目に含まれていれば患者の重症化を予防できた可能性は高い。しかしながら、過去に重症化の事例が数件報告されていたのにも関わらず患者の重症化を防ぐことができなかったことを踏まえると、この先もレシピエントの重症化を予防するのはかなり困難であるだろう。本報は安全管理を強化したところでFMTが抱えるリスクは常にあることを警鐘した極めて重要な臨床報告であると言える。

Encorafenib、Binimetinib、Cetuximabによる*BRAF* V600E変異型転移性大腸癌の治療

Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in *BRAF* V600E-Mutated Colorectal Cancer.

S. Kopetz, A. Grothey, R. Yaeger, et al: N Engl J Med. 2019; 381:1632-1643.

■背景

BRAF V600E変異を持つ大腸癌患者は予後不良であることが多い。Encorafenibなどの*BRAF*阻害剤単体の使用は効果が薄いとされているが、BinimetinibなどのMEK阻害剤、CetuximabなどのEGFR阻害剤との混合投与による治療の有用性が期待されている。

■方法

BRAF V600E変異を持つ転移性大腸癌の患者665人を対象に、第Ⅲ相非盲検試験を行った。Encorafenib、Binimetinib、Cetuximabの3剤全てを使用する患者群(111名)、EncorafenibとCetuximabの2剤を使用する患者群(113名)、そしてCetuximabと葉酸又はフルオロウラシルとイリノテカンを使用するコントロール群(107名)の3群に患者を分けて治験を実施。コントロール群と比較した時の3剤投与群の生存率および奏効率をプライマリーエンドポイントとして使用し、コントロール群と比較した2剤投与群の全体生存率および3剤投与群の無増悪生存期間、奏効期間、安全性をセカンダリーエンドポイントとした。

■結果

図に示したように3剤投与群、2剤投与群、およびコントロール群の生存期間の中央値はそれぞれ9ヵ月(95%信頼区間8~11.4)、

8.4ヵ月(95%信頼区間7.5~11.0)、5.4ヵ月(95%信頼区間4.8~6.6)だった。また、想定された3剤投与群、2剤投与群、およびコントロール群の6ヵ月生存率はそれぞれ71%、65%、47%であった(死亡ハザード比0.79, 95%信頼区間0.59~1.06)。3剤投与群、2剤投与群、およびコントロール群の奏効率はそれぞれ26%(95%信頼区間18~35)、20%(95%信頼区間13~29)、2%(95%信頼区間0~7)であり、3剤投与群および2剤投与群の奏効率は共にコントロール群に比べ有意に高かった($P<0.001$)。無増悪生存期間の中央値は3剤投与群で4.3ヵ月(95%信頼区間4.1~5.2)、2剤投与群で4.2ヵ月(95%信頼区間3.7~5.4)であり、コントロール群の値(95%信頼区間1.5~1.7)に比べ高かった。また奏効が確認

された被験者のうち奏効期間が6ヵ月以上であった患者の割合は3剤投与群で24%(29人中7人)、2剤投与群で43%(23人中10人)、コントロール群で50%(2人中1人)であった。主な有害事象として下痢、吐き気、めまい、湿疹様皮疹が3剤投与群で見られた。Grade3以上の有害事象は3剤投与群の58%、2剤投与群の50%、コントロール群の61%から確認された。

■結論

BRAF V600E変異を持つ転移性大腸癌の患者で、かつ前治療後に病状悪化が見られた者を対象にEncorafenib、Binimetinib、Cetuximab又はEncorafenibとCetuximabのみの投与を行なったところ従来の標準的な治療法に比べ生存率および奏効率が有意に向上した。

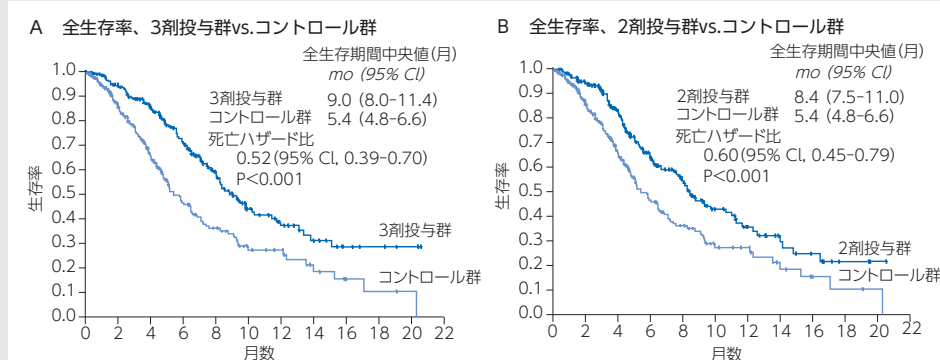


図 3 剤投与群、2 剤投与群、コントロール群の全生存率

BRAF V600Eは様々な癌から確認されているドライバー変異であり、メラノーマや非小細胞肺癌などでは*BRAF*阻害剤単体による治療の効果が実証されている。だが、大腸癌の治療に関してその有用性は低い(J Clin Oncol 2015; 33: 4023-31)。阻害剤効果が低い原因はEGFRによるMAPK依存性フィードバックループが原因とされており、前臨床試験や臨床試験でMEKおよび*BRAF*の無効化がMAPKフィードバックループ抑制に有効であることが実証された(J Clin Oncol 2015; 33: 4023-31, Nature 2012; 483: 100-3)。これらの結果を元に今回*BRAF*阻害剤であるEncorafenib、MEK阻害剤であるBinimetinibおよびEGFR阻害剤であるCetuximabを使用した治験を実施するに至った。本治験はEncorafenib、Binimetinib、Cetuximabの3剤投与の有効性を明示し、*BRAF* V600E変異型転移性大腸癌治療の新たなスタンダードとして提唱する極めて重要なものである。

2020 年度診療報酬改定で変わる 腎代替療法の評価

年間約1.7兆円の透析医療

2020年度診療報酬改定で適正化へ

国内の慢性透析患者数は33万9841人(日本透析医学会2018年調査)となり、年間約5000人のペースで増加している。日本では、欧米などと比べて腎移植が少ないことも手伝い、人工透析患者数は多い。とくに血液透析を選択する患者の割合が90%超と極めて高く、ほとんど腹膜透析が普及していないのも、日本の特徴といえる。患者1人当たりの透析医療費を年間500万円と仮定すると、総額で年間約1兆7000億円も費やされる計算となる。医療費が高額なことから、数年前に元テレビアナウンサーが、自堕落な生活が原因の「自業自得の人工透析患者は全額実費負担にせよ」と主張し、ネット上で炎上した。主張の是非はさておき、社会的にも注目度は高い。

ESAのBS登場を踏まえ、 血液透析の評価引き下げへ

厚生労働省も、医療費総額43兆円のうち、約1兆7000億円を占める透析医療について、指をくわえてみてはいない。治療でメインとなっている血液透析(人工腎臓)の診療報酬の評価については、改定のたびに引き下げており、医療費の膨張に歯止めをかけたい意向をにじませる。特に2018年度の診療報酬改定では、透析用監視装置26台以上で、1台当たりの月間患者数が3.5~4.0人という、「大規模な透析施設」の診療報酬点数を、新たな評価体系を敷いて狙い撃ちした。

そして2020年度の診療報酬改定では、人工腎臓の評価に包括されている薬剤料に着目し、見直しを加えた。日本透析医学会の調査によると、慢性腎臓病の代表的な合併症のひとつとされる腎性貧血に用いる、バイオ医薬品「エリスロポエチン製剤」(ESA)のうち、ダルベポエチンを用いることが多いことが確認されている。厚生労働省は、ダルベポエチンについて、2018年度改定以降、有効成分、

製法が同一の「バイオセシム」、バイオ医薬品のジェネリックに相当する「バイオシミラー」(BS)が、相次いで登場していることから、市場での競争が激化し、医療機関への納入価格が下がっているとして、評価を適正化した。

また、腎性貧血治療薬で別の作用機序を持つ、経口の低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素阻害薬(HIF-PH阻害剤)が登場したことを踏まえ、院外処方でも算定できるよう、評価体系も併せて見直した。

さらに2020年度改定では、国内で数少ない腎移植を推進するための診療報酬体系に、よりシフト。具体的には、腎移植に積極的な医療機関が算定できる「導入期加算2」の点数を100点上乗せし、500点とした。腎移植の手続きを行った患者数の要件を厳格化し、これまでの2年間で1人以上としていた要件を、1年間で3人以上とすることで、慢性腎不全患者を治療する医療機関に、より腎移植を強く意識してもらうよう、「ニンジン」をぶら下げた形だ。

さらに、透析を開始する前の保存期腎不全の段階から、血液透析だけでなく、腹膜透析や腎移植などについても説明・情報提供することで、患者が漫然と血液透析を選ぶのではなく、複数の治療選択肢を意識してもらうよう促す。こうした説明をする医療機関は、新設の「腎代替療法指導管理料」(500点、患者1人に2回の算定が限度)を算定できる。

2020年度改定ではこのほか、血液透析と腹膜透析を併用しやすいように、「在宅自己腹膜灌流指導管理料」の要件を緩和し、シャントの狭窄・閉塞を繰り返す透析患者の存在を踏まえ、「経皮的シャント拡張術・血栓除去術」の要件を見直した。

【関連ホームページ】

● <https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000616844.pdf>

表 人工腎臓に係る評価の見直し

人工腎臓

慢性維持透析を行った場合

		場合1	場合2	場合3
4 時間未満	別に定める患者の場合	1,924 点	1,884 点	1,844 点
	それ以外の場合	1,798 点	1,758 点	1,718 点
4 時間以上 5 時間未満	別に定める患者の場合	2,084 点	2,044 点	1,999 点
	それ以外の場合	1,958 点	1,918 点	1,873 点
5 時間以上	別に定める患者の場合	2,219 点	2,174 点	2,129 点
	それ以外の場合	2,093 点	2,048 点	2,003 点

[算定要件]

・「1」から「3」までのうち、定める薬剤を使用しない場合には、HIF-PH 阻害剤の服薬状況等について、診療録に記載すること。

[施設基準]

- ・別に規定する患者 HIF-PH 阻害剤を院外処方している患者以外の患者
- ・人工腎臓に規定する薬剤 エリスロポエチン、ダルベポエチン、エポエチンベータペグル、HIF-PH 阻害剤(院内処方されたものに限る。)