

# ビオス bios

VOL.25-I

2020

MAR.



*Glomerulus*

## Contents

- 1 Interview  
黒田公美先生に聴く  
「虐待を科学する」
- 3 Perspective  
「SGLT2阻害薬の多面的効果  
—腎保護効果を中心に—」  
片倉幸乃、加来浩平
- 7 Key Word  
「腸内細菌と生活習慣病」  
山下智也、平田健一
- 9 EBM Update  
「ベンペド酸のLDL-C低下に対する安全性と有効性」  
「ACLYと心血管疾患のメンデルランダム化解析」  
山本由季、島野 仁
- 11 B's View  
「改正医薬品医療機器等法が先の国会で可決・成立」

## 黒田公美先生に聴く

理化学研究所脳神経科学研究センター親和性社会行動研究チームリーダー

近年、社会問題となっている親から子どもへの虐待。虐待の予防や再発防止の対策が求められているものの、具体的な支援の整備が遅れているのが日本の現状だ。

そこで本号では、親子関係や虐待のメカニズムを脳科学や比較行動学の視点から研究し、そのエビデンスに基づき、産み育てやすい社会を

目指して提言を行うなど、多方面で活躍されている黒田先生に

虐待の背景要因や虐待を防止するための取り組みなどについてお話をお伺いした。



黒田公美 (くろだ くみ)

1992年京都大学理学部物理系卒業。2002年大阪大学医学部入学、同大学院医学系研究科博士課程修了、2002年カナダ・マギル大学附属ダグラス精神神経科病院附属研究所博士研究員として留学した2002年から親子関係の研究を始め、理化学研究所基礎科学特別研究員などを経て、2015年より現職。

### 脳科学からみる親子関係

当研究室は2008年に設立され、主に「哺乳類の親子関係の神経行動学的研究」を行っています。脳のどのような機能が親子のつながりに関係しているのかを明らかにすべく、研究を続けてまいりました。2012年にはマウスを用いて、前脳底部の微小脳部位「cMPOA」が子育てに必須であることや、そこで働くニューロンや遺伝子発現を明らかにしてきました。こうした科学的エビデンスをもとに、子育てや虐待など親子間で生じるさまざまな問題に対しても研究を行っています。

### 子ども虐待事例の養育者への実態調査

虐待をするのはヒトに限られません。動物でも、子を攻撃したり、育児放棄することはあります。哺乳動物の場合、その要因は少なくとも3つあります。1つ目は生育歴。たとえば動物園で隔離されて育ったために子育てを学ぶ機会がなく、どう子に接すればよいのかわからないまま親になってしまい、経験不足から子育てができないケース。2つ目は疾患や外傷等によって、子育てに関わる脳部位に異常があるケース。3つ目は環境が厳しすぎて子育てができないケース——飢饉や病気などです。このような状況下にある動物の親は簡単に育児を諦めます。

ヒトもこれらの要因によって虐待や育児放棄にいたるのでしょうか。子どもを虐待するヒトの親は世間から非難、糾弾されますが、実際はどのような背景があったのか。厚生労働省「子ども虐待による死亡事例等の検証」などにおいても、本人から直接得られた調査データはほとんどありませんでした。そこで、われわれは虐待事件で有罪判決を受けた受刑中の養育者や同居していた大人122人を対象にアンケートの協力を依頼しました。現在も調査は継続中ですが、これまでに

協力を得られた31人の結果を集計したところ、58%の人が自身の幼少期に身体的虐待、ネグレクトを体験していました（対照群178人では17%）。また、71%の人にメンタルヘルスの問題（精神科通院歴や依存症など）や頭部外傷経験がみられました（対照群では25%）。子育て環境では、子どもに障害や発達の遅れがある、または多子であった人は48%（対照群では11%）、子どもと血縁のない大人の同居が45%（対照群では2%）、貧困やひとり親、DVの被害を受けていた人が71%（対照群では16%）でした。さらに、受刑群ではこれらの要因をひとつももたない人は0%で、ほとんどの人が複数の要因を抱えていました。動物では3つの要因のうちひとつでもあてはまれば、育児放棄することが多いのですから、人間でも複数の要因が重なれば、子育てが難しくなるのは当然です。

幼少期に虐待を受けた人は依存症やうつ病を発症しやすいことは知られていますが、最終学歴が低くなる傾向もみられ、低学歴は低所得を招きます。また、早く就職することで多子世帯になる傾向もみられ、それがさらに貧困を加速させるばかりか、兄弟の親が異なるなど複雑な家庭環境をまねき

1. 被虐待は虐待が繰り返されるリスクを若干高める
  2. 虐待をした親の過半数は子どもの頃、虐待を受けていた
  3. 虐待を受けた子どもの過半数は、虐待を繰り返さない
- Egeland 1988, Ertem 2000, Windom 1989; 2015

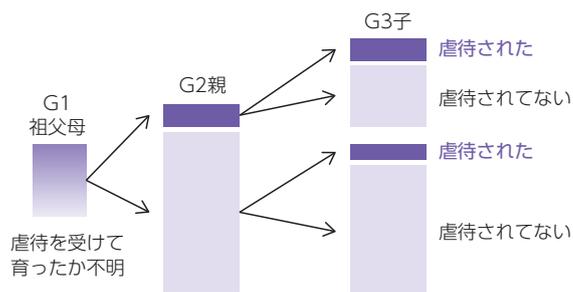


図 「虐待は連鎖するか？」正確な理解

# 虐待を科学する

やすい可能性があります。加害親を批判するだけでは何も解決しません。このような状況に陥らないような社会システムを構築していきたいと思っています。

一方で、虐待のリスクとなる要因を抱えていたとしても、すべての人が虐待をするわけではないことにも注意が必要です。とくに、幼少期に虐待を受けて育った人が、虐待を繰り返すリスクは若干高まるものの、その過半数はわが子には虐待を繰り返さないということがわかっています（図）。たまたま不幸にして発達環境に恵まれない場合でも、その影響は取り返しのつかないものではなく、虐待を受けて育った人はい親にはなれないということでは決してありません。

## おやこ支援プログラムのモニター事業

このような子育てが困難になる背景要因に対して、どのような支援ができるのでしょうか。養育者自身の疾患の治療や経済的な支援、生活面の援助も重要ですが、子どもと直接関わる部分では心理・教育的プログラム（以下、プログラム）が活用できます。海外では、子育てに困難を抱える養育者に対して、行政が予防や支援のため、あるいは法的な強制力をもった介入として、プログラムが提供されています。多くの効果検証研究もあり、エビデンスが蓄積されているものも少なくありません。日本では、ここ10年から20年ほどで、このような海外で作成されたプログラムを翻訳して導入したり、日本の事情にあわせて作成されたりしてきました。しかし、現状では子どもが保護された家庭においても、資料によってはプログラム提供率は5%程度とも報告され、十分に活用できていないのが現状です。われわれは、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）社会技術開発研究センター（RISTEX）の委託事業として、2015年から「養育者支援によって子どもの虐待を低減するシステムの構築」プロジェクト、2018年から「家族を支援し少子化に対応する社会システム構築のための科学的根拠に基づく政策提言」に取り組んでいます。このプロジェクトの一課題として、おやこ支援プログラムモニター事業に着手しました。子育てに何らかのお困りがあり、自主的にプログラムの受講を希望される一般の養育者とその子に対してプログラムの提供を行い、事前、事後、1年後に質問紙調査とインタビューを行っています。これまでに参加されたほとんどの方が、子どもの行動上の問題や養育者自身の子育てスキルなどに改善がみられたと報告されています。現代の日本では、多くの人が自分が親になるまでに、身近に誰かが子育てをしている様子を見たり、その一部を手伝うなどの経験をする機会が少なくなっています。自分が暴力を受

けて育った場合や施設養育などで親との関係がなかった場合などでは、健康な親子のかかわりをイメージすることすら難しいという方もいらっしゃいます。その経験不足をこのようなプログラムで補い、学び直すことに、意義があると考えています。

## “生物としてのヒト”に無理のない政策形成を

子育て支援制度が充実したフランスでは、子どもを3、4人育てていれば生活できる程度の児童手当制度が整っています。一方で日本では、無償の労働力である家族に負担を強いる風潮が残っており、子育てをはじめとする家事は大部分、家庭のなかで無償で行われています。さらに少子化対策のため出産を奨励しながら、経済成長率を維持するため女性の就労を推進する労働政策、高齢化社会対策として家庭での介護を推進する介護政策も同時に施行されています。仕事も介護もしつつ、子どもを産み、自己負担で教育もして立派に育てるのが親の責任だ、とでもいうかのようですが、生物としての人間に、これらすべてが本当に可能でしょうか。それぞれ異なる行政部門が家族にかかわる政策を別々に立案している構造が、歪みを引き起こしているのが現状です。この矛盾を改善すべく、現在のプロジェクトでは科学的なエビデンスに基づいて家族政策を検証する試みを始めています。

## 診療時のあと一声が虐待予防につながる

日々の診療から子どもへの虐待が垣間みえることがあります。子どもに未治療の虫歯が多い、不自然な怪我がみられるような場合は、虐待の可能性を考え必要に応じ通告することは、かなり浸透しつつあると思います。しかしそれに留まらず、連れてきた親の状態や家庭事情（たとえば貧困やDVの存在）についても、少し気にかけてみてほしいのです。一方で、親を診る側の医師、とくに精神科の先生方は、子どもがいる患者さんを診察する場合、会話のなかで子育てに関する情報も引き出す努力をしていただけたらと思います。親が統合失調症やうつ状態になると、子どもは十分な世話が受けられなかったり、「親の病気は自分のせいではないか」「自分も同じ病気になるのでは」などと悩んでいることもあります。親だけでなく子どもの支えも必要であり、今ではそれに特化した支援を提供する団体もあります。ほんの少し、患者さんだけでなく、その家族や周囲の人に思いを馳せる想像力をもっていただき、「子育てについて、お困りのことはないですか」などと声がけしていただけたらと思います。

# SGLT2 阻害薬の多面的効果 —腎保護効果を中心に—

片倉幸乃

川崎医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科臨床助教

かたくら ゆきの/2011年福島県立医科大学医学部医学科卒業。2014年筑波大学内分泌代謝・糖尿病内科、2016年筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター水戸協同病院内分泌代謝・糖尿病内科を経て2019年より現職。



加来浩平 川崎医科大学名誉教授/川崎医療福祉大学医療福祉マネジメント学部医療福祉経営学科特任教授

## はじめに

SGLT2阻害薬は国内では2014年に上市され、現在、イプラグリフロジン、ダバグリフロジン、ルセオグリフロジン、トホグリフロジン、カナグリフロジン、エンパグリフロジンの6成分7製剤が使用可能である。近年、SGLT2阻害薬による心血管イベントリスクへの影響を検証した大規模臨床試験の結果が相次いで発表され、SGLT2阻害薬が血糖降下作用だけではなく心血管イベント、腎イベントを抑制することが明らかとなった。最近では腎臓ハードアウトカムに対するカナグリフロジンの抑制効果を検証したCREDENCE試験の結果も加わり、SGLT2阻害薬による臓器保護効果がより一層期待されている。

## SGLT2阻害薬の特徴

SGLT2阻害薬は、腎近位尿管管に発現するNa/グルコース共輸送体(sodium glucose cotransporter 2 : SGLT2)を選択的に阻害し、SGLT2を介したグルコースの再吸収を抑制し、尿糖排泄を促進させることでインスリン非依存性に血糖降下作用を発揮する。理論的にはすべてのタイプの糖尿病に有効であると考えられ、一部の製剤では1型糖尿病の適応追加が承認されている。2型糖尿病における病態改善効果として、高血糖の是正により糖毒性を解除し、膵β細胞の負担を軽減するとともに、尿糖増加によるカロリーロスと脂肪組織の分解促進によって体重が減少し、インスリン抵抗性を改善する。さらに、尿酸値低下、脂質プロファイルの改善、Na利尿を介した降圧効果なども報告され、多彩な代謝経路への作用が推定されている(図

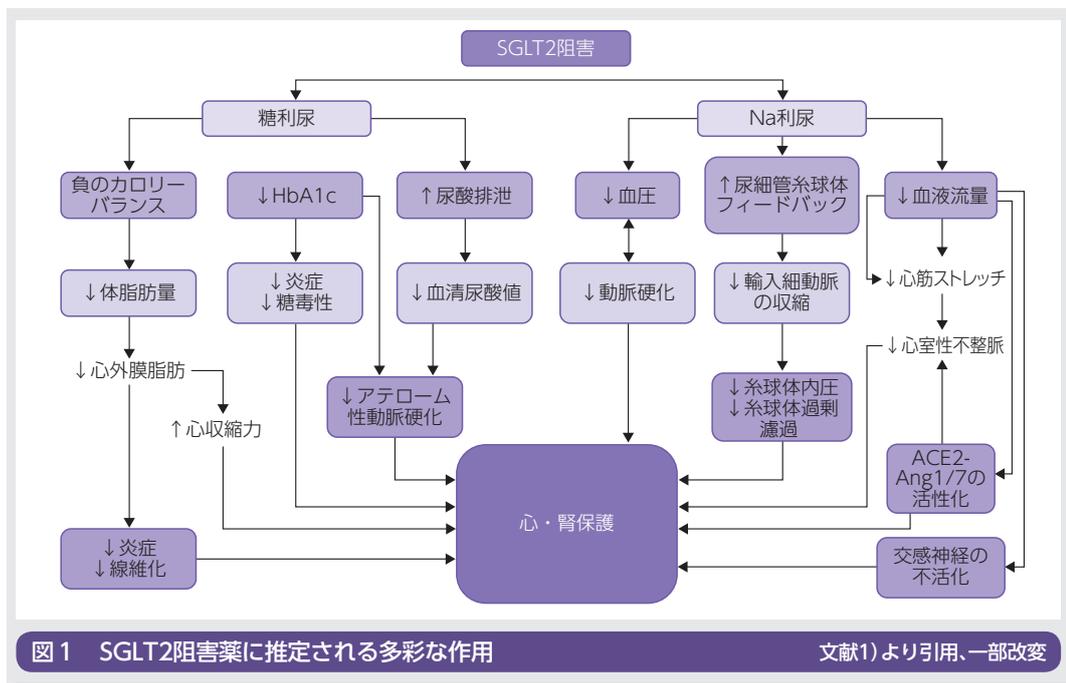


図1 SGLT2阻害薬に推定される多彩な作用

文献1)より引用、一部改変

1)<sup>1)</sup>。動脈硬化性疾患の危険因子が減少することにより、血糖低下作用を超えた臓器保護効果が期待される。

## 大規模臨床試験からみた SGLT2阻害薬の心・腎保護効果

2015年に発表されたEMPA-REG OUTCOME試験は、SGLT2阻害薬による心血管イベント抑制効果を示した最初の大規模臨床研究である。心血管疾患の既往のあるハイリスク2型糖尿病患者7,020名を対象にエンパグリフロジンを投与した結果、プラセボ投与群と比較して主要複合心血管イベント(MACE:心血管疾患による死亡、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中)が14%、心血管死が38%、総死亡が32%、心不全による入院が35%抑制された<sup>2)</sup>。アジア人でのサブ解析も全体解析と一貫した結果を示しており、日本人患者でもこれらの有効性は期待できる<sup>3)</sup>。さらに2016年に腎サブ解析の結果が報告され、エンパグリフロジンは腎複合イベント(顕性アルブミン尿への進展、血清クレアチニンの倍化、腎代替療法の導入、腎疾患による死亡)を39%抑制した。また、エンパグリフロジン投与初期にはeGFRの低下がみられるものの、長期的にはプラセボ群よりもeGFR低下を抑制し、試験期間が終了し薬剤中止後には、エンパグリフロジン群はeGFRの改善がみられたが、プラセボ群では改善を認めなかった<sup>4)</sup>。試験開始時のアルブミン尿定量で層別化したpost hoc解析では、微量アルブミン尿群、顕性アルブミン尿群において、エンパグリフロジン投与で早期からアルブミン尿が低下し、プラセボに比して有意にアルブミン尿抑制効果を認めた<sup>5)</sup>。

次いでカナグリフロジンをを用いたCANVAS programの結果が2017年に発表された。心血管疾患の既往または心血管疾患リスクの高い2型糖尿病患者10,142例を対象にカナグリフロジンを投与した結果、プラセボ投与群と

比較してMACE発症を14%抑制した。さらに腎複合イベント(40%以上のeGFR低下、腎代替療法、腎疾患による死亡)についても40%有意に低下した<sup>6)</sup>。

2018年にはダパグリフロジンをを用いたDECLARE-TIMI 58試験の結果が発表された。動脈硬化性心血管疾患の既往および動脈硬化性心血管疾患のリスクを有する2型糖尿病患者17,160例を対象にダパグリフロジンを投与した結果、MACE抑制効果はプラセボ群と比較して非劣性であったが、心血管死または心不全による入院は17%有意に減少した。腎アウトカムについては、腎複合イベント(40%以上のeGFR低下、末期腎不全、腎または心血管疾患による死亡)がダパグリフロジン投与群で有意に低下した<sup>7)</sup>。特筆すべきは、本試験はこれまでの試験よりも一次予防例の割合が59%と高いことである。一次予防・二次予防に関わらず心保護(特に心不全の抑制)・腎保護効果が期待できる可能性が示唆された。

これら大規模臨床試験での心不全や腎予後に対するSGLT2阻害薬の効果は一貫しており、class effectと考えられる。しかし、ベースラインの腎機能が比較的保たれている症例が大部分であり、末期腎不全に至る患者数も少なかったため、腎障害の進行した患者におけるSGLT2阻害薬の効果についてはデータが不十分であった。また、SGLT2阻害薬による尿糖排泄量は糸球体濾過量に影響されるため、実臨床では重度の腎機能障害のある患者には承認されていない。

## 糖尿病腎症(DKD)患者における SGLT2阻害薬の腎保護効果

CREDESCENCE試験は、SGLT2阻害薬による腎アウトカムに対する有効性を直接検証した初めての大型臨床研究である。対象患者は顕性アルブミン尿(300~5,000mg/g)を有するDKDを伴う2型糖尿病患者4,401例で、特に

	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS Program	DECLARE-TIMI 58	CREDESCENCE
薬剤	エンパグリフロジン	カナグリフロジン	ダパグリフロジン	カナグリフロジン
投与量(mg)	10 mg, 25 mg/day	100 mg, 300 mg/day	10 mg/day	100 mg/day
観察期間(年)	3.1	2.4	4.2	2.6
対象(人)	7,020	10,142	17,160	4,401
心血管疾患の既往	7,020 (100%)	6,656 (65.6%)	6,974 (40.6%)	2,220 (50.4%)
eGFR<60ml/min/1.73 <sup>2</sup>	1,819 (25.9%)	2,039 (20.1%)	1,265 (7.4%)	2,592 (58.9%)
ベースラインのアルブミン尿 (mg/g)				
<30	4,171 (59.4%)	7,007 (69.1%)	11,644 (67.9%)	0
30-300	2,013 (28.7%)	2,266 (22.3%)	4030 (23.5%)	0
≥300	769 (11.0%)	760 (7.5%)	1,169 (6.8%)	4,401 (100%)
RAS阻害薬使用率	5,666 (80.7%)	8,116 (80.0%)	13,950 (81.3%)	4,395 (99.9%)

図2 SGLT2阻害薬を用いた大規模臨床試験の背景比較

eGFR 30- $<$ 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>の中等度腎機能低下例が約60%含まれ、ほとんどの症例にRAS阻害薬が使用されている(図2)。カナグリフロジン100mg投与群、プラセボ投与群に割り付け、腎アウトカムに与える影響について検討されたが、中間解析の時点ですでにカナグリフロジン投与群で有意な腎保護効果が示され、わずか2.6年で早期に中止となった。2019年4月にその結果が発表され、主要評価項目である末期腎不全・血清クレアチニン値の倍化・腎/心血管疾患による死亡の複合イベント発生率は、プラセボ群と比較して30%減少した。副次評価項目である複合腎アウトカム(末期腎不全、血清クレアチニン値の倍化、腎疾患による死亡)は34%、末期腎不全単独では32%、透析導入・腎移植・腎疾患による死亡の複合アウトカムは28%リスクを減少させ、カナグリフロジンはDKDを伴う2型糖尿病症例にも腎予後改善効果を示すことが明らかにされた(図3)<sup>8)</sup>。

### 腎保護作用のメカニズム

高血糖に伴う糸球体過剰濾過および糸球体高血圧は腎症の発症、進展因子である。典型的な経過では、初期に糸球体過剰濾過がみられる。

SGLT2阻害薬による心・腎保護のメカニズムのひとつとして尿細管糸球体フィードバック機構(tubuloglomerular feedback: TGF)が重要な役割を果たしていると考えられている<sup>9)</sup>。正常な糸球体濾過量は、尿細管下流に局在するマクラデンサが尿中におけるNaCl量を検知して輸入細動脈の抵抗を調節することで維持される。高血糖状態で

は糸球体から大量の糖が近位尿細管に流れ込み、発現の亢進したSGLT2によって糖とNaと一緒に再吸収され、尿中のNa濃度が低下する。マクラデンサは、到達するNaやCl濃度が減少することで尿量が低下したと誤認識し、アデノシン産生などのシグナルを介して輸入細動脈を拡張させ、糸球体過剰濾過を引き起こす。SGLT2阻害薬によるNa再吸収の是正は、輸入細動脈を収縮し、糸球体内圧を低下させ過剰濾過の是正につながる(図4)<sup>10)</sup>。1型糖尿病モデルマウスを使用した生体研究でも、SGLT2阻害薬投与後の輸入細動脈の収縮、およびSGLT2阻害薬投与前後の単一ネフロンGFRの低下が確認されている<sup>11)</sup>。この糸球体過剰濾過の改善効果は、大規模臨床研究でSGLT2阻害薬投与初期に認められるeGFRの低下や、アルブミン尿の減少に表れていると考えられる。

さらに最近では、本薬の直接的な作用部位である尿細管組織における酸素消費量の減少、酸化ストレス軽減、抗炎症効果などを介した機能保護作用が注目されつつあり、腎保護作用の機構の詳細解明には今後のさらなる検討を要する。

### おわりに

SGLT2阻害薬の使用にあたっては安全性に対する一定の留意が求められる。特に性器感染症やケトアシドーシスなど、本製剤の作用機序に基づく副作用は大規模臨床試験においても確認されている。日本糖尿病学会はSGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendationを策定、公表しているが、これらの安全性に関する情報(リス

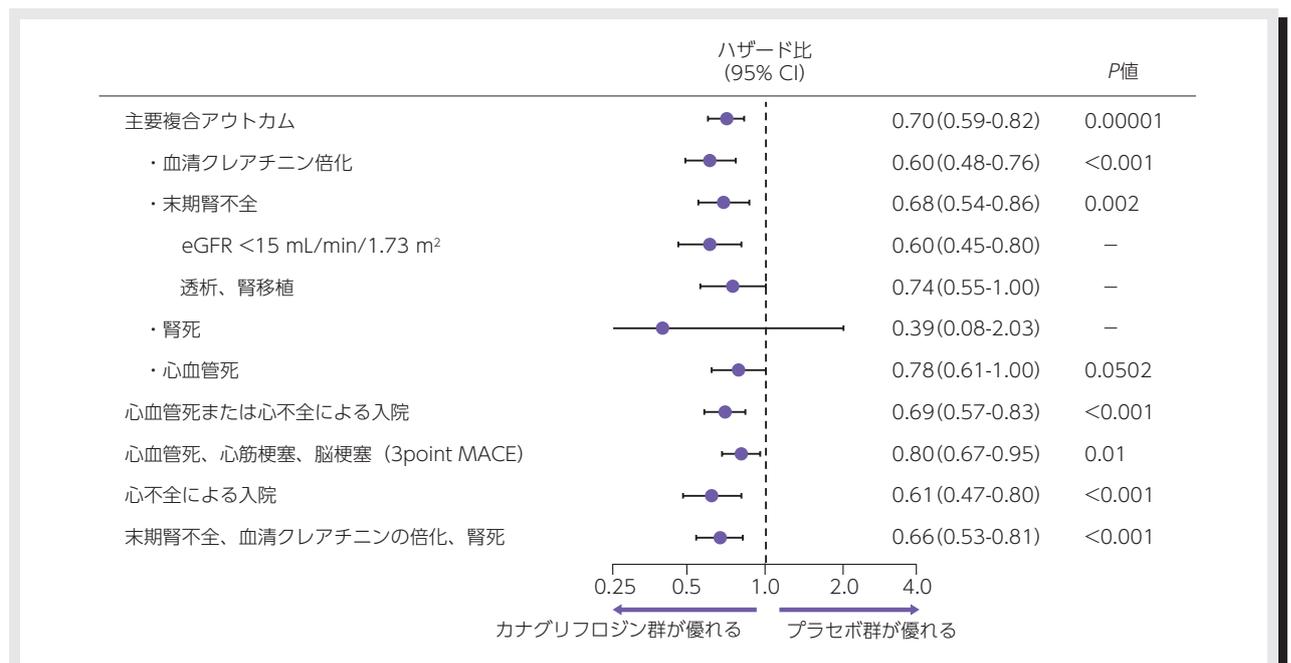
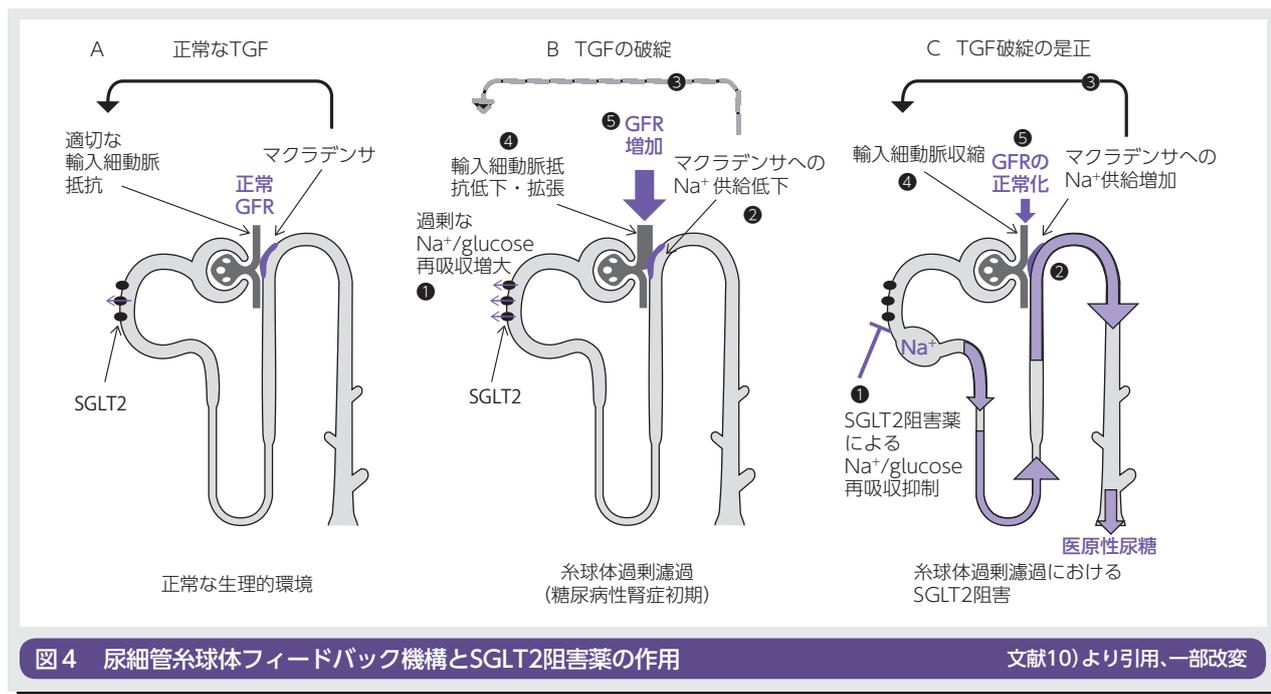


図3 CREDENCE試験の腎および心血管アウトカム

文献8)より引用、一部改変



ク)と薬剤特性(ベネフィット)を十分に勘案しながら各患者の病態に応じて適切に使用していくことが重要である。

SGLT2阻害薬の多面的な作用として心・腎機能保護効果が明らかになった今、欧米では、動脈硬化性疾患、心不全、DKDを有する糖尿病患者における第2選択薬に位置づけられている。

SGLT2阻害薬の多面的な作用を期待して、現在、糖尿病の有無を問わず、慢性腎臓病(CKD)や心不全への有効性を検証する臨床試験が進行中であり、結果が待たれるところである。今後も新たな知見の蓄積に期待したい。

#### 参考文献

- 1) Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al : Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus : Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*. 2016 ; 134(10) : 752-772.
- 2) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al : Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 ; 373(22) : 2117-2128.
- 3) Kaku K, Lee J, Mattheus M, et al : Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Asian Patients With Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease-Results From EMPA-REG OUTCOME®. *Circ J*. 2017 ; 81 : 227-234.
- 4) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al : Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 ; 375(4) : 323-334.

- 5) Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, et al : Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease : an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 ; 5(8) : 610-621.
- 6) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al : Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 ; 377(7) : 644-657.
- 7) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al : Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 ; 380(4) : 347-357.
- 8) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al : Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 ; 380(24) : 2295-2306.
- 9) Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia : the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 2017 ; 60(2) : 215-225.
- 10) Cherney DZ, Perkins BA. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 1 diabetes : simultaneous glucose lowering and renal protection?. *Can J Diabetes*. 2014 ; 38(5) : 356-363.
- 11) Kidokoro K, Cherney DZI, Bozovic A, et al : Evaluation of Glomerular Hemodynamic Function by Empagliflozin in Diabetic Mice Using In Vivo Imaging. *Circulation*. 2019 ; 140(4) : 303-315.

## 1.はじめに

ヒトの腸には、数百種類、数十兆個の腸内細菌が生息していると推計されている。腸内細菌叢は宿主の遺伝的背景や生活習慣と関連して形成され、宿主の免疫・代謝機能に大きな影響を及ぼし、生体の恒常性維持に重要な役割を担っている。近年の研究にて、腸内細菌叢と炎症性腸疾患・代謝疾患・神経疾患との関連性が報告されており、腸内細菌やその代謝物が治療標的として注目されている。

## 2.腸内細菌叢の宿主生体機能への影響

腸内細菌は、生体内のさまざまな栄養成分の産生・胆汁酸の代謝とそれに関連する脂溶性物質の代謝吸収・感染防御・免疫制御などに関係し、宿主生体機能の恒常性の維持に常に関係している(図1)。特に腸内細菌の産生する短鎖脂肪酸(酢酸・酪酸・プロピオン酸など)は、栄養分としての作用のみならず免疫細胞の分化への関与などの生体作用が注目されており、その治療応用も含めて勢力的に研究が進められている。

## 3.腸内細菌と腸管免疫

無菌マウスでは、大腸の制御性T細胞(抑制性サイトカイン分泌などにて免疫抑制性に働くT細胞)がほとんどいなくなり、*Clostridium*属細菌(subcluster IV or XIVa)を入れると誘導されることがわかっている<sup>1)</sup>。この免疫細胞の誘導には、*Clostridium*や*Eubacterium*属の細菌が産生する短鎖脂肪酸の酪酸が関与していることがわかっており、エピジェネティック作用により細胞の分化誘導に関係しているようである。

## 4.肥満と腸内細菌との関係

同じ環境で飼育した肥満マウスと正常マウスの腸内細菌叢は、組成が異なり、肥満マウスではFirmicutes門の菌が増加し、Bacteroidetes門菌が減少しており、結果Firmicutes / Bacteroidetes (F/B)比が大きいことが報告された<sup>2)</sup>。ヒトでも、肥満者と正常者に同様の腸内細菌叢の偏りが存在しており、肥満者への食事介入で体重減少と腸内細菌叢の偏りの一部改善が認められた。肥満者の糞便を無菌マウスに入れる(糞

便移植=腸内細菌移植)と肥満になり、痩せた人の糞便を入れると肥満にはならなかった。以上より、腸内細菌叢の偏りは肥満の原因であり、結果でもあることが示唆される。この研究によって、代謝を専門にする医師が腸内細菌叢に着目するようになった。

## 5.腸内細菌叢と糖尿病

腸内細菌叢と2型糖尿病との関係が報告され、治療標的としての可能性を探る研究が進められている<sup>3)</sup>。2型糖尿病と腸内細菌との関連を調査した研究では、非糖尿病患者に比較して*Clostridium*属細菌や*Akkermansia (A.) muciniphila*という菌が減少するという報告が多い<sup>4)</sup>(図2)。日本人の糖尿病患者の解析でも、*Clostridium coccoides*が有意に少ないと報告された。*Clostridium*属菌は、短鎖脂肪酸のひとつである酪酸の産生に関わり、免疫や代謝を介して宿主に影響を及ぼすことが示されている。*A. muciniphila*は、その投与で糖尿病マウスの糖代謝が改善したり、動脈硬化も抑制されることが報告されており、生活習慣病予防菌として注目されている。糖尿病治療薬のメトホルミンは、*A. muciniphila*を増加させるなど、腸内細菌叢を変化させることで、生体に良い影響をもたらす可能性がある<sup>5)</sup>。最近、*A. muciniphila*を肥満/糖代謝異常の患者に経口で投与する臨床試験の結果が発表され、代謝機能を改善させることが報告された<sup>6)</sup>。

# 腸内細菌と生活習慣病

## 6.腸内細菌叢と高血圧

高血圧患者では正常者と比較して、*Klebsiella*菌種や*Streptococcus*菌種が多く、*Roseburia*菌種や*Faecalibacterium (F.) prausnitzii*が減少していると報告されている<sup>7)</sup>。*Roseburia*菌種は頸動脈の動脈硬化患者や糖尿病患者でも減少が報告されている。*Roseburia*菌種と*F. prausnitzii*の両方の減少という腸内細菌叢のパターンは、潰瘍性大腸炎や慢性腎不全患者でも報告されており、これらの菌は*Clostridium*属菌と同じく酪酸産生に関わる菌種であり、その低下がみられた<sup>8)</sup>。*F. prausnitzii*は、種々の生活習慣病やそのマウスモデルにおいて減少が報告されており、マウスに対してこの菌の経口投与でグラム陰性菌

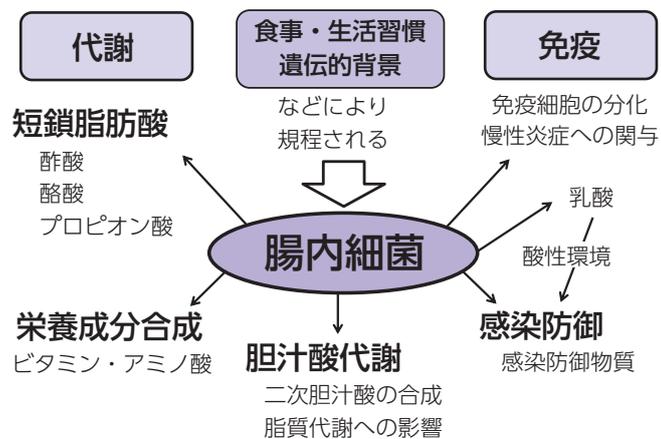


図1 腸内細菌叢の生体内での役割

食事・生活習慣・遺伝的背景などにより、個人の腸内細菌叢は決まってくと考えられている。腸内細菌は、宿主の代謝と免疫に大きな影響を与えられ、生体恒常性の維持に重要な役割を担っている。

神戸大学大学院医学研究科  
内科学講座循環器内科学分野  
准教授

## 山下 智也

やました ともや/1993年神戸  
大学医学部卒業。医学博士。  
2003~2006年米国カリフォル  
ニア大学サンディエゴ校留学、  
2006年神戸大学大学院医学研  
究科内科学講座循環器内科学助  
教、2012年同講師を経て、  
2014年より現職。循環器疾患と  
腸内細菌叢との関連を調査する  
基礎臨床融合研究を進めている。



平田健一(ひらた けんいち)

神戸大学大学院医学研究科内科学講座循環器内科学分野教授

の細胞壁由来毒素のリポポリサッカライド(lipopolysaccharide ; LPS)の血中濃度低下作用と病態改善効果が示されている。

### 7.動脈硬化と腸内細菌叢

われわれは、冠動脈疾患患者でBacteroidetes門が減少することを報告した<sup>9)</sup>。その後、中国から冠動脈疾患患者の腸内細菌メタゲノム解析の結果が報告され、ほぼ同様にBacteroides属菌の減少が報告された<sup>10)</sup>ため、さらに詳細な解析を追加実施した。コントロールと比較して、冠動脈疾患患者で有意に減少

しているBacteroides 2菌種(Bacteroides vulgatus, Bacteroides dorei)を同定した<sup>11)</sup>。病態との関連性を調査するため、この菌株を培養して動脈硬化マウスに経口投与すると、動脈硬化が抑制できることが判明した。この動脈硬化抑制メカニズムは2菌種の投与により、糞便中のLPSの活性が低下し、結果、血中LPS活性も低下し、コントロールに比して動脈硬化を惹起する慢性炎症が抑制されていることがわかった。現在、この2菌種を用いた腸内細菌製剤の開発研究を進めている。

### 8.今後の展望

さまざまな疾患において特徴的な腸内細菌叢のパターンや関連性が次々に報告されているが、同じ疾患でも解析結果に相違が少なからず認められるのが現状である。糞便検体の採取・保存、そして菌のDNA抽出・処理方法、解析に使用するデータベースの違いなど、解析結果に与える要素が統一できていないため、解釈や結果の比較には注意が必要である。いずれにしても少しずつ治療応用にもつながってきており、今後の臨床応用が期待される。

#### 参考文献

1) Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al : Induction of colonic regulatory T

- cells by indigenous Clostridium species. Science. 2011 ; 331 : 337-341.
- 2) Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al : An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006 ; 444 : 1027-1031.
- 3) Qin J, Li Y, Cai Z, et al : A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature. 2012 ; 490 : 55-60.
- 4) Plovier H, Everard A, Druart C, et al : A purified membrane protein from Akkermansia muciniphila or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. Nat Med. 2017 ; 23 : 107-113.
- 5) de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, et al : Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading Akkermansia muciniphila and Several Short-Chain Fatty Acid-Producing Microbiota in the Gut. Diabetes Care. 2017 ; 40 : 54-62.
- 6) Depommier C, Everard A, Druart C, et al : Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers : a proof-of-concept exploratory study. Nat Med. 2019 ; 25 : 1096-1103.
- 7) Yan Q, Gu Y, Li X, et al : Alterations of the Gut Microbiome in Hypertension. Front Cell Infect Microbiol. 2017 ; 7 : 381.
- 8) Machiels K, Joossens M, Sabino J, et al : A decrease of the butyrate-producing species Roseburia hominis and Faecalibacterium prausnitzii defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. Gut. 2014 ; 63 : 1275-1283.
- 9) Emoto T, Yamashita T, Sasaki N, et al : Analysis of Gut Microbiota in Coronary Artery Disease Patients : a Possible Link between Gut Microbiota and Coronary Artery Disease. J Atheroscler Thromb. 2016 ; 23 : 908-921.
- 10) Jie Z, Xia H, Zhong SL, et al : The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. Nat Commun. 2017 ; 8 : 845.
- 11) Yoshida N, Emoto T, Yamashita T, et al : Bacteroides vulgatus and Bacteroides dorei Reduce Gut Microbial Lipopolysaccharide Production and Inhibit Atherosclerosis. Circulation. 2018 ; 138 : 2486-2498.

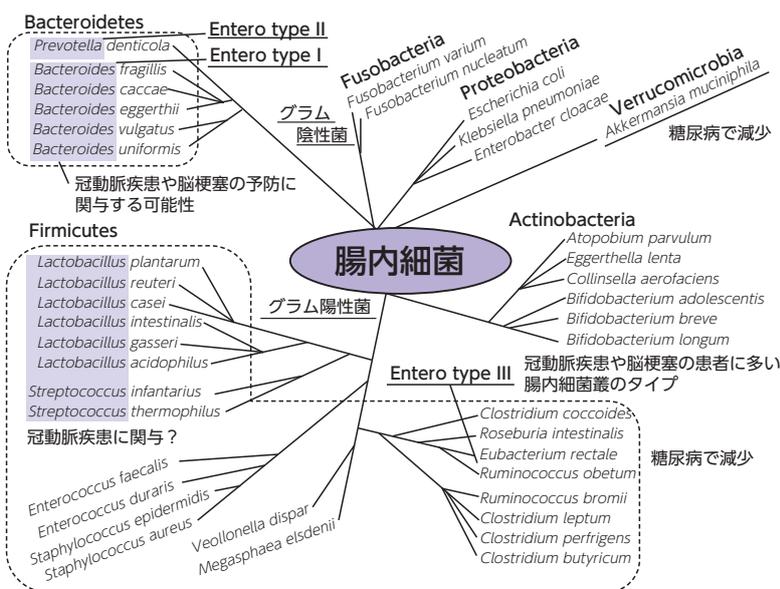


図2 代表的なヒト腸内細菌と疾患発症との関係

ヒト腸内細菌叢の分類表を示す。優位菌によりエンテロタイプ(Enterotype) I~IIIが分類され、疾患との関係が調査しやすくなった。動脈硬化性疾患と糖尿病と、腸内細菌との関連を示したが、今後はさらに多くの疾患においてその発症との関連が報告されていくであろう。

## ベンペド酸のLDL-C低下に対する安全性と有効性

Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol.

Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al : N Engl J Med. 2019 ; 380 : 1022-1032.

### ■背景

ATPクエン酸リアーゼの阻害薬であるベンペド酸は、これまで短期の試験では、LDL-C値を低下させることが示唆されていた。一方、ガイドライン推奨のスタチン療法で長期にわたり治療されている高LDL-C血症患者に対するベンペド酸投与の安全性と有効性に関するデータは限られている。

### ■方法

アテローム硬化性心血管疾患またはヘテロ接合性家族性高コレステロール血症、あるいはその両者を有する患者を対象に無作為化二重盲検プラセボ対照第3相試験を行った。最大耐用量のスタチン療法(患者が継続できた最大強度のスタチンレジメン、担当医が判定)±脂質低下療法を受けているがLDL-C $\geq$ 70 mg/dLの患者を適格とし、ベンペド酸群とプラセボ群に2:1

の割合で割り付けた。主要評価項目は安全性とし、主要副次評価項目(主要有効性評価項目)は、52週間の試験における12週時点でのLDL-C値の変化率とした。安全性の解析には記述統計を用い、有効性の解析には共分散分析(ANCOVA)を用いた。

### ■結果

2,230例が登録され、そのうち1,488例がベンペド酸群、742例がプラセボ群に割り付けられた。ベースラインの平均(±SD)LDL-C値は、103.2±29.4 mg/dLであった。介入期間における有害事象発生率は、ベンペド酸群で78.5%(1,167/1,487例)、プラセボ群で78.7%(584/742例)、重篤な有害事象発現率はそれぞれ14.5%、14.0%と、いずれも両群で大きな差はなかった。一方で、レジメン中止に至った有害事象の発現率は、ベンペド酸群

のほうがプラセボ群よりも高く(10.9% vs. 7.1%)、痛風の発現率もベンペド酸群が高値であった(1.2% vs. 0.3%)。12週時点で、ベンペド酸群は、平均LDL-C値が19.2 mg/dL低下し、ベースラインからの変化率は-16.5%であった(図A)。プラセボ群のベースラインからの変化率との差は-18.1ポイント(95%信頼区間[CI]: -20.0~-16.1)で有意差が認められた(p<0.001)。安全性および有効性のアウトカムは、併用していたスタチン療法の強度にかかわらず一貫していた。

### ■結論

ベンペド酸を最大耐用量のスタチンに追加する52週間の試験で、有害事象の発現率は上昇せず、LDL-C値は有意に低下していた。

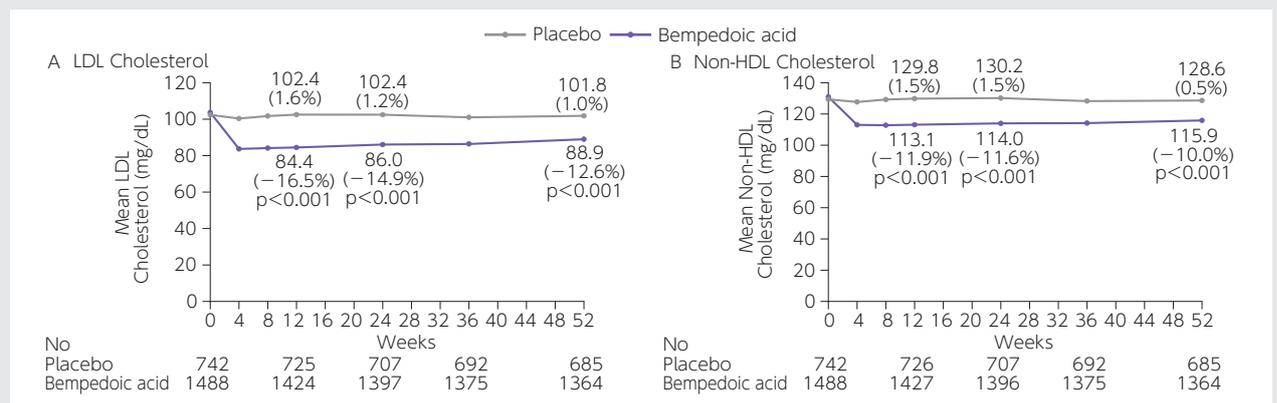


図 52週間の試験における有効性評価(ITT分析)

解説

心血管リスクが高い患者に対するスタチンへのベンペド酸上乗せにおける長期安全性/有効性を評価した、第3相試験「CLEAR Harmony試験」の報告である。スタチン長期投与患者に対するベンペド酸の上乗せ投与は良好で、安全性プロファイルも良好であった。これまで、高LDL-C血症に対する薬物療法としては、エビデンスの優れたスタチンを基本としてエゼチミブ、PCSK9阻害薬が使用されているが、スタチン単独ではLDL-C低下が不十分な患者やスタチン不耐患者が問題となる。今回の結果からスタチンとの併用で増量より優れた効果が期待され、またスタチンのように筋障害などの有害事象の発生も多くない。ただし副作用としては血中尿酸の上昇が認められることがある。現在、ベンペド酸の心血管イベントリスクの軽減を評価する長期オープンラベル延長試験が実施されているが、スタチンやその他既存薬では十分な治療満足度が得られない高LDL-C患者に対してベンペド酸の臨床応用が将来期待される。本稿と並んで紹介するACLYと心血管疾患のメンデルランダム化解析(Ference, et al: N Engl J Med. 2019 ; 380 : 1033-1042.)では、ベンペド酸とスタチンの薬効を標的遺伝子変異の視点で比較解析している。

# ACLYと心血管疾患のメンデルランダム化解析

## Mendelian Randomization Study of *ACLY* and Cardiovascular Disease.

Ference BA, Ray KK, Catapano AL, et al : N Engl J Med. 2019; 380: 1033-1042.

### ■背景

ATPクエン酸塩リアーゼは、スタチンがターゲットとする3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A還元酵素(HMGCR)のコレステロール生合成経路の上流に存在する酵素であり、LDLコレステロール低下療法の新しいターゲットとして注目されている。しかしATPクエン酸塩リアーゼの遺伝子阻害が有害転帰と関係するのかが、LDL-C値の単位低下あたりの効果がHMGCRの遺伝子阻害と同様であるかは明らかでなかった。

### ■方法

ATPクエン酸塩リアーゼ阻害薬とHMGCR阻害薬(スタチン)の作用を模倣する操作変数として、ATPクエン酸塩リアーゼをコードする遺伝子(*ACLY*)における遺伝子変異とHMGCRにおける遺伝子変異からなる遺伝子リスクスコアをそれぞれ作成した。作成した*ACLY*スコアおよび*HMGCR*スコアと血漿脂質値、リポ蛋白値、心血管イベントリスク、癌リスクとの関連を比較した。線形回帰分析およびロジスティック回帰分析を用いて解析を行った。

### ■結果

主要心血管系イベントを発症した105,429例を含む、計654,783例を対象とした。*ACLY*と*HMGCR*のスコアは、血漿脂質値・リポ蛋白値の類似の変化パターンとの関連が同様であった。また、LDL-C値の10mg/dL低下に

おける心血管イベントリスクへの影響も同様であった。心血管イベントのオッズ比(OR)は、*ACLY*スコアが0.823(95%信頼区間[CI]: 0.78-0.87,  $p=4.0 \times 10^{-14}$ )、*HMGCR*スコアが0.836(95%信頼区間[CI]: 0.81-0.87,  $p=3.9 \times 10^{-19}$ )であった(図)。さらに、*ACLY*スコアは、ニーマンピックC1様1(*NPC1L1*)、プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン9型(*PCSK9*)、LDL受容体(*LDLR*)のスコアのLDL-C低下における心血管イベントリスクへの影響とも同様の傾向であった。生涯にわたる*ACLY*、

*HMGCR*の遺伝子阻害はいずれも癌リスクの上昇に関連していなかった。一方で、*HMGCR*、*NPC1L1*、*PCSK9*、*LDLR*スコアは糖尿病リスク増大に関連していたが、*ACLY*スコアは関連していなかった。

### ■結論

ATPクエン酸塩リアーゼ阻害薬とスタチンを模倣する作用を有する遺伝子変異は、同様の作用機序で血漿LDL-C値を低下させると考えられ、LDL-C値の単位低下あたりの心血管疾患のリスク減少も同様であった。

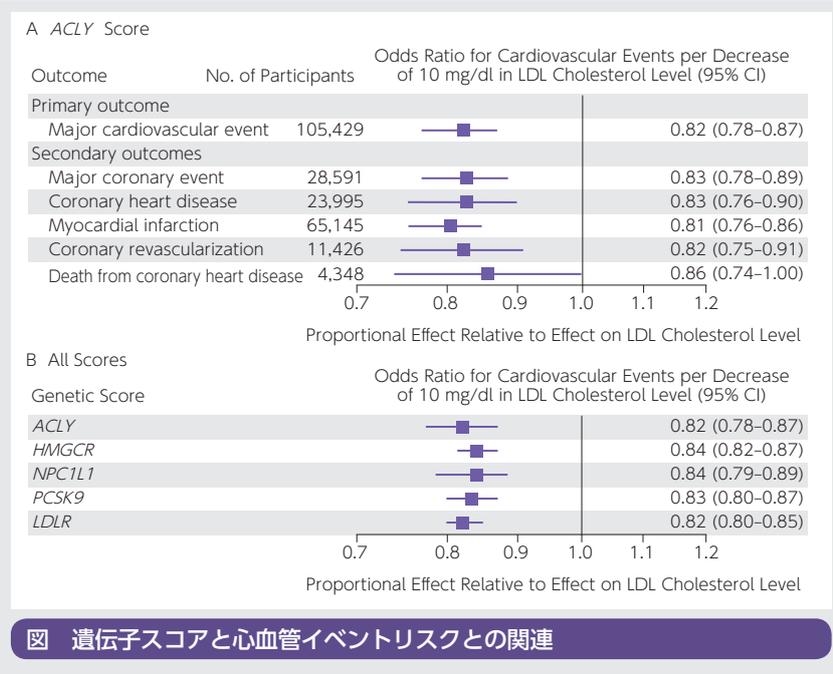


図 遺伝子スコアと心血管イベントリスクとの関連

### 解説

*ACLY*阻害薬の期待されるLDL-C低下や臨床効果を遺伝学的手法で探求した論文である。メンデルランダム化解析を用いて、心血管イベントやその他の有害転帰との関連を評価し、本稿の前ページで紹介したベンパド酸を用いたCLEAR Harmony試験(N Engl J Med. 2019; 380: 1022-1032)の結果の信頼度をサポートするデータとなる。*ACLY*はコレステロール生合成経路の起点であるアセチルCoAを生成する酵素でHMGCRの上流に位置するため、同じ作用機序でLDL-C低下作用を示すのは論理的でかつ予想された効果であり、今後のLDL-C降下療法に対する製薬ターゲットとして期待される。メンデルランダム化解析は薬効を予想評価するすぐれた手法であるが、薬の標的(*ACLY*)以外への作用(オフターゲット効果)は予想できず、また薬物と遺伝子変異は作用期間が異なることを踏まえ、今後大規模・長期臨床試験の実施が求められる。

## 改正医薬品医療機器等法が 先の国会で可決・成立

### 改正薬機法が公布

#### 先駆け審査指定制度の法制化など12月までに施行へ

改正医薬品医療機器等法(薬機法)が2019年12月4日に公布された。患者に必要な医薬品などへのアクセスを迅速化するため、通知ベースで運用していた「先駆け審査指定制度」などを法律上で位置づけ、従来以上に企業の予見可能性を高める制度にリニューアル。臨床研究の不正に発展した、いわゆる「ディオバン事件」を踏まえ、企業の法令順守体制を整備することも、改正薬機法の目玉のひとつ。改正薬機法の施行は、早いもので公布から1年以内、段階的に実施する。

### 恒常的に性能が向上する

#### AIの特性を踏まえた制度に改正

今回の改正薬機法は、前回の法改正から「施行5年をめぐりとした見直し」という規定を踏まえたもの。これまでの5年間の法施行を踏まえ、①優れた医薬品・医療機器などの安全・迅速・効率的な提供②住み慣れた地域で安心して医薬品を使用できる環境整備③信頼確保のための法令順守体制の整備——の3点が、改正薬機法の柱だ。

優れた医薬品の迅速な提供に向け、重篤性の高い疾患に用いる医薬品、画期的な医薬品などを「先駆的医薬品」として指定し、承認審査期間を半年間短縮する「先駆け審査指定制度」を法制化した。さらに、対象患者が少なく、臨床試験の実施が難しい新薬に対し、市販後調査の条件を付けて、開発早期の段階で申請・承認を可能にする「条件付き早期承認制度」もあわせて法律上に位置付けた。

さらに、小児の用法・用量が設定されていない医薬品や、薬剤耐性菌などによる感染症を効能・効果とする医薬品などを「特定用途医薬品」として優先審査の対象とするほか、「希少疾病用医薬品」と同様、税制優遇措置も講じた。

昨今、医療界からも熱い視線が注がれるAI(人工知能)を用いた製品(医療機器)についても、迅速なアクセスの確保を図る。AIなどを用いた医療機器プログラムは、医療現場で利用されるごとに、ディープラーニングなどを通じて恒常的に性能が変化・向上することから、「改良プロセス」を含めた審査に移行。市販後の性能変化に併せ、改良プロセスの範囲内であれば、軽微変更で性能、表示内容の変更が可能になるよう、柔軟な承認審査体制に改めた。

また迅速な提供とともに、安全面にも配慮。頻繁に行われる添付文書の改訂に対応するため、紙媒体を製品に同梱するスタイルと決別、原則として電子化する。QRコードなどの情報を製品の外箱に表示することになる。

地域包括ケアのなかでの薬局、薬剤師の役割も見直す。薬剤師については、調剤後に必要に応じて、服薬状況の把握・指導を行うことを義務付けたほか、医師や看護師との情報共有を通じて、患者への一元的、継続的な薬物療法を提供する。

企業などの法令遵守体制の整備では、まず薬事に関する業務に責任をもつ役員(責任役員)を法律上位置付け、許可申請書に記載する方針を明記。法令遵守体制が整っていない企業などに対しては、改善命令を下す措置も導入した。

医薬品などの名称、製造方法、効能・効果に関する虚偽・誇大広告による販売に対する課徴金制度も創設。違反行為を行った企業は、対象期間中の対象商品の売上額に4.5%を乗じた額を課徴金として徴収する。

### 【関連ホームページ】

● <https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T191206I0010.pdf>

### 図 医薬品・医療機器等に関する承認審査制度について

