

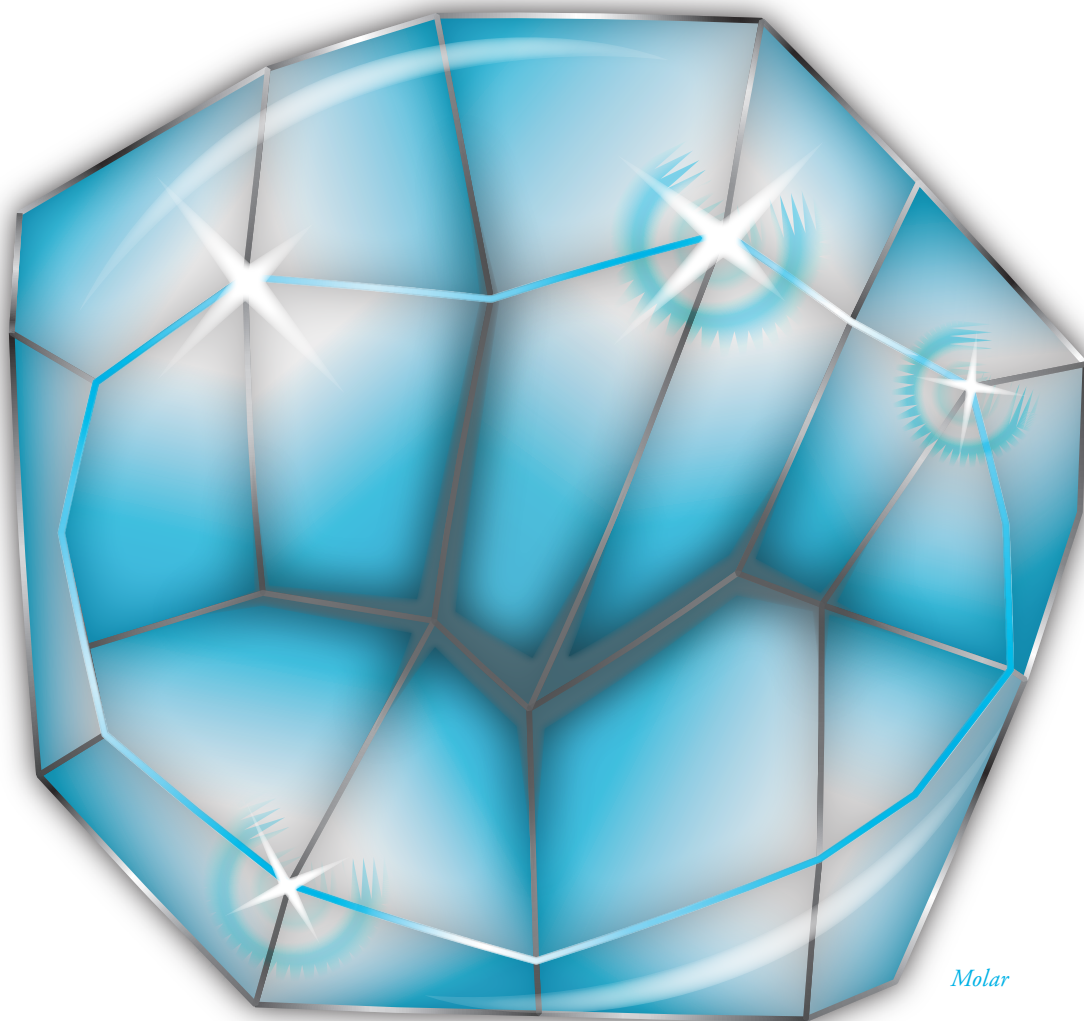
bios

ビ オ ス

VOL.26-II

2021

JUN.



Molar

Contents

- 1 **Interview**
黒木春郎先生に聴く
「オンライン診療の現状とこれから」
- 3 **Perspective**
「糖尿病と高カリウム血症」
柴田 茂
- 7 **Key Word**
「口の虚弱(オーラルフレイル)」
飯島勝矢
- 9 **EBM Update**
「NASH患者におけるセマグルチド皮下投与の
プラセボ対照研究」
「抗菌薬と虫垂切除の有効性を比較した
ランダム化研究」
中島 淳
- 11 **B's View**
「新型コロナワクチン・注射器の確保状況」

黒木春郎先生に聴く

医療法人社団嗣業の会 外房こどもクリニック 理事長



黒木春郎 (くろき はるお)

1984年千葉大学医学部卒業。同年小児科学教室入局。千葉大学関連病院勤務、千葉大学医学部文部教官等を経て、2005年外房こどもクリニック開設(千葉県いすみ市)。2018年厚労省オンライン診療の適切な実施に関する指針の見直しに関する検討会構成員。2020年日本医師会「オンライン診療研修に関する検討委員会」委員。医学博士/千葉大学医学部臨床教授。

僻地や離島での「遠隔医療」としてスタートした「オンライン診療」は、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の流行で普及が速まると予想されている。厚労省は2020年4月、COVID-19の蔓延防止の観点から「時限的・特例的な取り扱い」として、疾患を問わず、初診からのオンライン診療を容認した。感染終息にはもうしばらく時間がかかりそうだが、アフターコロナ時代のオンライン診療はどうあるべきか。オンライン診療を日本国内で、入院、外来、在宅に次ぐ「第四の診療」として根付かせ、発展させるためのカギについて、第一人者の黒木春郎先生に語ってもらった。
(インタビュー実施日は2021年4月2日)

オンライン診療の普及に向け 研究会を旗揚げ

私がオンライン診療を開始した2016年頃は、オンライン診療に取り組む医師同士の情報交換や、全国的な研究の場、実態を把握するためのデータがありませんでした。2018年に有志の医師とともに、任意団体「オンライン診療研究会」を立ち上げ、各種取り組みを本格化させました。

行政の方、日本医師会の方にもご参加いただいたことで反響が大きくなり、今後オンライン診療を広げていくには、任意の事務局体制では限界だと悟り、2019年に日本遠隔医療学会に組み入れ、「オンライン診療分科会」として改組しました。現在は、国民への啓発活動にも力を入れています。

「世界一の医療」が オンライン診療の導入を阻む

オンライン診療についてグローバルに見ると、国土が広大なアメリカは、以前から取り組んでいましたが、COVID-19で急拡大しました。地域医療が脆弱だった中国、インドも、爆発的に増加していますね。国土が狭く、人口も少ない、デンマークなどの欧州のIT先進国も先頭を走っています。

翻って日本は、長寿国で新生児死亡率も圧倒的に低く、地域医療の水準が世界ナンバーワンにあるためか、オンライン診療は浸透していません。知人の元厚労官僚・香取照幸氏が言うように、「成功体験が、新しい技術(オンライン診療)の導入を阻んでいる」という見方ができます(講演ITヘルスケア学会2021年3月19日より)。患者さんも、医療機関で3時間待つのが当たり前で、そこで感染症をもらっても仕方がないという固定観念に縛られていたのではない

でしょうか。

私がオンライン診療を導入した2016年に、私はZoomというものを知りませんでした。しかし、それからわずか4、5年で、私をはじめ、多くの人々は仕事で普通にZoomを使い、オンライン家族会まで楽しむようになったのです。変われば変わるのです。こうした社会の変化に、医療も後からついていくと予想しています。

オンライン診療に最適 「感染防止」と「若年層の日常診療」

オンライン診療に適した患者さんは、基本的には、「症状が安定し、対面診療での処置や検査が不要な方」です。医師と患者間の信頼関係が出来上がり、ウェブ上でも十分に話が伝わる相手が望ましいですね。COVID-19の流行で、非対面の診療方法が、感染防止、受診抑制の緩和という観点から有益となりました。とくに軽症、無症状で自宅待機のCOVID-19の患者さんは、現状ではオンライン診療が一番良いと思います。

このほかクリニックに行くには敷居が高いメンタルの問題を抱えている方々は、オンライン診療を最初に使う、継続して使うのに適していると思います。

厚労省の「オンライン診療の適切な実施に関する指針の見直しに関する検討会」の資料をみると、「10歳までの若年層」が、上気道炎や気管支炎という「日常診療」でオンライン診療を活用している実態が浮かび上がりました。緊急事態宣言の解除前後を含む2020年4～9月まで、ほぼ同じ傾向を示しているため、オンライン診療は、子育て支援の面からも親和性が高いことも分かりました。

オンライン診療の現状とこれから

希少疾患を抱える患者は 声をあげて

少ない専門医に患者さんが集中するような病院は、オンライン診療を入れるべきだと思います。せめてオンライン診療をやっている医療施設と連携したD to D with P（専門医が、かかりつけ医と患者が一緒にいる場面に、オンラインで診療参加する形）は不可欠でしょう。私も「検査結果を聞きに行くだけ」の外来に、新幹線や飛行機で通っている患者さんの事例を見聞しますが、これはナンセンスです。

希少疾患を抱える患者さんも、ご自身か、言いつづければ患者会を通じて、「オンライン診療をやして下さい」と病院にお願いしてはどうでしょうか。

医療は患者さんが参加して初めて成り立つのです。制度は所与のものではありません。社会の変化と、患者、国民の声で制度を作るのです。

「低い診療報酬点数」が オンライン診療普及の足かせ

2020年4月の緊急事態宣言の期間中に、「オンライン診療料」の算定回数（レセプト）が従来の10倍に、宣言明けに5倍となったと中医協に報告されました。この数字はあくまでトレンドに過ぎませんので詳細な分析が必要です。しかし、算定している8割は開業医と予想します。オンライン診療は院長自らが意思決定できる診療所から始まっていると感じるからです。大学病院などは、医師側がオンライン診療に前向きでも、保険診療で制限がかかっているため、事務方に反対されるという話をよく聞きます。

短期的にはオンライン診療と対面診療は、すべて同等の診療報酬点数にすべきです。オンライン診療を保険診療で抑制していくと、結局は自費診療になっていきます。そうすると非常に偏った層にだけ使う医療となってしまう可能性があります。

将来的には、診療報酬体系を抜本的に見直し、出来高払い制度の在り方や、未病・予防を保険診療とするような改正について検討が求められます。

対面診療とオンライン診療は 対立する概念ではない

オンライン診療は、看護師などがいる対面診療と異なり、「プライベート空間」となり、医師と患者の一対一で対話と

なり、従来よりも込み入った話ができるケースもあります。医師側からすると、患者のプライベートな生活もわかります。小児科だと、画面越しに、子供が家で騒いでいる光景も入って来るので、対面診療では得られない情報に触れられます。オンライン診療は対面診療と比べて、「得られる情報の量が少ないのではなく、質が違う」ということです。オンライン診療は、対面診療の補完・代替ではありません。「入院」「外来」「在宅」に次ぐ、第四の診療形態になり得るのです。

20年前に在宅医療が始まる前には、医師が患者のところに赴き診療することはほとんどありませんでしたが、現在では普及・一般化しています。同様にオンライン診療は今まさに黎明期なのです。

私は、オンライン診療を導入することで損をする人はいないと思っています。導入により、かかりつけ医機能が強化されるので、開業医も、勤務医も、患者志向の医療を実現できます。地域医療全体の中で考え、それぞれを使い分ければよいと思います。

オンライン診療の将来の見通しとしては、いわゆるウェアラブルデバイスで、血糖が測れる、血圧、脈拍、心電図のデータが送れるとか、IT、IoT技術を活用した技術革新との連携が視野に入ってきます。オンライン診療を含めた遠隔医療が普及し、患者さん自らが関与する「参加医療」です。いわゆる4Pメディシン（4P: Participant = 患者参加、Predictive = 予測、Preventive = 予防、Personalize = 個別化）で、オンライン診療を含めた遠隔診療と、DX（デジタルトランスフォーメーション）を車の両輪に、進んでいくと思います。そして医療の目的も、「病気になって治す」から、「病気になるようにする」に、シフトしていくと思います。

地域医療の質をあげることに 躊躇しない

若い医師の皆さんには「大義を忘れるな」（スラヴォイ・ジジェク氏）という言葉を送りたい。医療における大義とは、患者志向のレベルの高い診療を行うこと。医師は常に研さんしなければなりません。新しい技術を地域医療に取り入れるために躊躇しないことです。自分の職場で、オンライン診療の導入で、患者参加型医療を確立し、地域医療の質を上げるという大義を掲げ、上司に交渉してもらいたいです。これからの医療界を担っていく若手の皆さんに、大きなうねりを作ってもらいたいです。

糖尿病と高カリウム血症

柴田 茂

帝京大学医学部内科学講座 腎臓内科 教授



しばた しげる/1999年東京大学医学部卒業。虎の門病院、公立昭和病院にて臨床研修後、2007年東京大学大学院医学系研究科医学博士課程修了。2010年、Yale大学医学部遺伝学部門(Lifton研究室)に留学。2014年帝京大学医学部内科学講座准教授、2018年より現職。

はじめに

カリウム濃度異常はナトリウム濃度異常と並んで日常で遭遇する頻度の高い電解質異常だが、特に糖尿病では高カリウム血症を合併しやすいことが知られている。本稿では体内のカリウム動態と糖尿病との関連、またレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)の役割について概説する。

1. 血清カリウム濃度を制御する分子メカニズム

カリウム代謝の異常は心筋細胞や骨格筋細胞の電気的興奮を障害し、生命の危機に直結しうするため、血清カリウム濃度は3.5~5mEq/Lという非常に狭い範囲で厳密にコントロールされている。血清カリウム濃度の変動要因は内的因子と外的因子とに大別され、前者に相当するのが体内カリウム分布の変化である。体内のカリウムは大部分が骨格筋などの細胞内に分布しており、細胞外液に存在するのは体内総量の2%に過ぎない。このため、細胞内から細胞外へのわずかなシフトであっても、血清カリウム濃度は大きく変動しうる。外的因子は食餌由来のカリウムなど、体外からのカリウム負荷であり、日々のカリウム摂取量の変動は潜在的に血清カリウム濃度の変動要因となる。一例として、体重50kgの人がバナナ2本(約20mEq)を摂取した場合を考えると、腸管から吸収されたカリウムが門脈を経てすべて細胞外液に分布すると仮定した場合、血清カリウム濃度は約2mEq/L上昇する計算となる。このような血清カリウム濃度の急激な変化を抑制するため、摂取されたカリウムは細胞外液から細胞内へと速やかにとりこまれている。カリウムの細胞内への取り込みを担うのが細胞膜に発現するNa-K-ATPaseであり、ナトリウムとカリウムを3:2の割合で交換輸送する。インスリンや甲状腺ホルモン、アドレナリンβ2受容体刺激などはNa-K-ATPaseの活性を高める働きがあり、カリウムの細胞内への取り込みを促す。

細胞内にとりこまれるカリウムの総量には限度があり、時間とともに細胞外へと移行してくるため、長期的には過剰なカリウムを体外へ排出するメカニズムが必要である。カリウム排泄の9割を担うのが腎臓であり、副腎で合成されるステロイドホルモンであるアルドステロンと、腎尿細管を構成する多様な細胞の機能的連関によって、尿中カリウム排泄量が適切に調節されている。中でも遠位尿細管と集合管の役割が重要で、後者は主細胞と間在細胞という2種類の細胞で構成される(図1)。主細胞では、アルドステロンはミネラルコルチコイド受容体(MR)と結合し、上皮性Naチャンネル(ENaC)によるナトリウムイオン(Na^+)の再吸収と交換に、カリウムチャンネル(ROMK)を介したカリウムイオン(K^+)の排泄を促す。主細胞を介したカリウムの排泄は、アルドステロンの作用に加え、この部位に到達するナトリウムの量(distal delivery)によって修飾を受ける。集合管へのdistal deliveryを規定しているのが、その上流に存在する遠位尿細管での食塩再吸収量である(図1)。この部位にはNa-Cl共輸送体(Na-Cl cotransporter; NCC)が発現しており、NCCを介した食塩の再吸収量が増加すると、相対的に集合管に到達するナトリウム量が減少し、ひいては集合管主細胞のカリウム排泄が制限されることとなる。かつて、集合管に到達するナトリウムの量は摂取する食塩量や体液量の増減に伴って受動的に決定されたと考えられていたが、昨今の研究から、体液量やカリウム濃度を反映したactiveなメカニズムによって、アルドステロンの働きが腎局所で修飾されることが明らかとなっている。

遠位尿細管でNCCを制御する上流シグナルの解明の端緒となったのが、高血圧・高カリウム・代謝性アシドーシスを主徴とする、偽性低アルドステロン症Ⅱ型(pseudohypoaldosteronism type II; PHAII)という遺伝性疾患である。本疾患は1970年にRichard Gordonらによって初めて報告され¹⁾、Gordon症候群としても知られている。本疾患の原因遺伝子として、Richard Liftonの研究室により2001年にセリン・スレオニンキナーゼWith-No-Lysine(WNK)をコードするWNK1とWNK4の遺伝子異常が²⁾、また2012年にユビキチンリガーゼの構成分子を

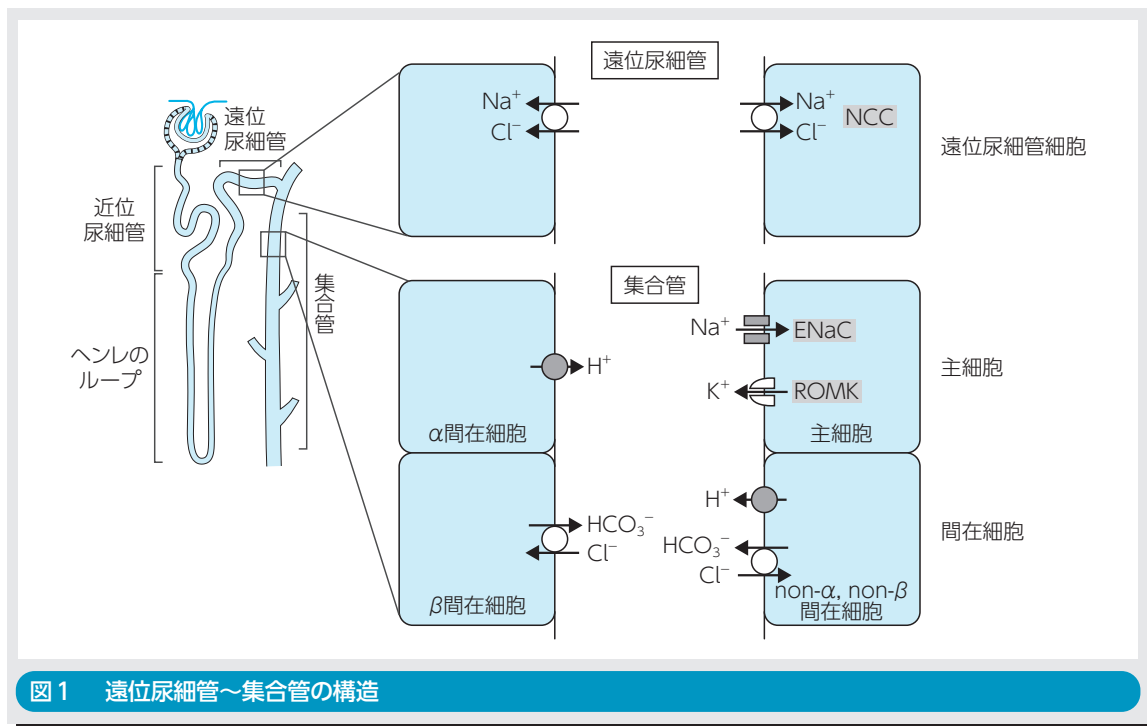


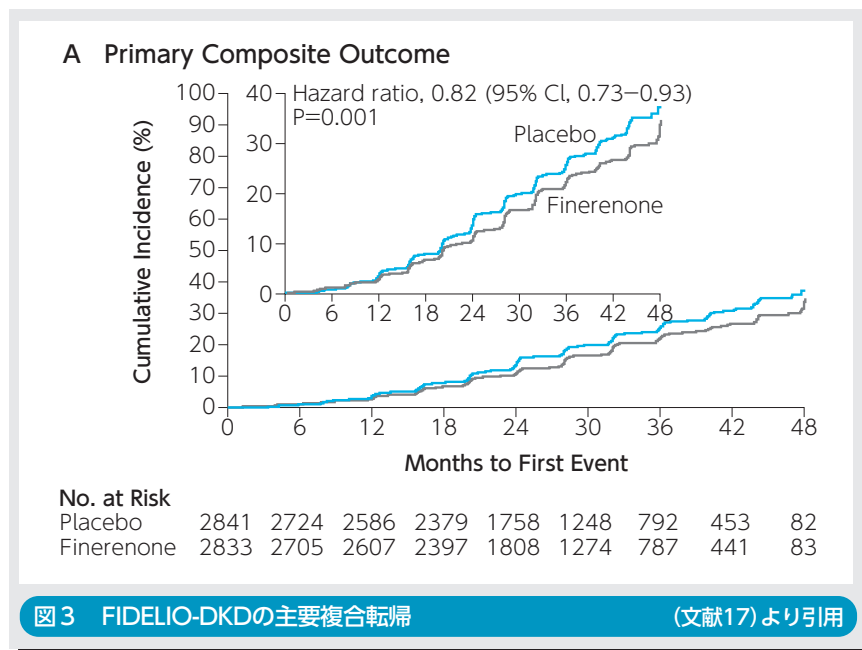
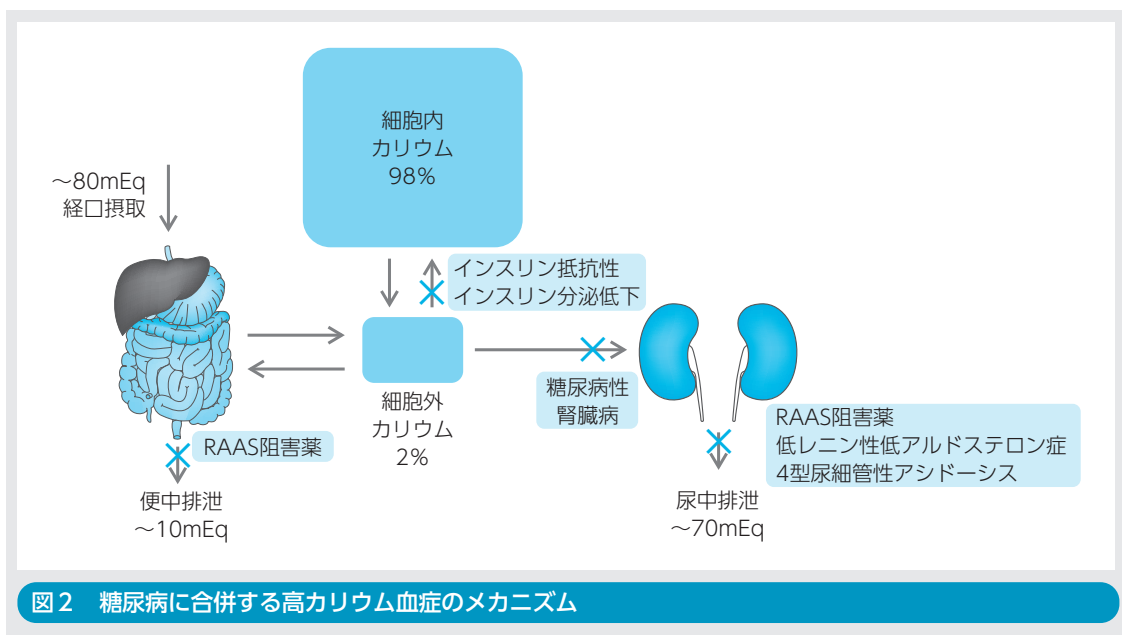
図1 遠位尿細管～集合管の構造

コードするKLHL3とCUL3の遺伝子変異が同定された³⁾。KLHL3・CUL3はCullin-RINGユビキチンリガーゼ(CRL)の構成分子であり、CUL3を足場タンパク質として、基質の認識に関わるKLHL3とE3ユビキチンリガーゼが会合した複合体(CRL3-KLHL3)を形成する。2012年当時はCRL3-KLHL3が何を制御しているのか、その標的基質は明らかでなかったが、その後の解析によりWNK1およびWNK4がKLHL3の基質であることが明らかにされた^{4,6)}。CRL3-KLHL3がWNK1・WNK4の発現量を制御し、下流のキナーゼであるSTE20/SPS1-related proline/alanine-rich kinase (SPAK) を介してNCCの活性を調節しているものと考えられている。本経路の活性を変化させる生理的刺激として、カリウム代謝と体液量の変化が挙げられる。体液量の減少に伴って産生されたアンジオテンシンIIはCRL3-KLHL3の機能を抑制し、NCCを活性化して食塩の再吸収を最大化する⁷⁾。しかしながら血清カリウム濃度が上昇した場合にはCRL3-KLHL3の活性化など複数のメカニズムでNCCが抑制され、distal deliveryが増加する^{8,9)}。一方、下流の集合管では、カリウム刺激によって副腎から分泌されたaldosteroneが主細胞の働きを活性化し、ナトリウムの再吸収と交換にカリウムが排泄され、カリウム負荷に対する腎臓の適切な応答が誘導されることとなる。植物成分を多く含む食事 (plant-based diet) は血圧の食塩感受性を低減させることが知られているが、この作用の少なくとも一部はカリウム摂取によってCRL3-KLHL3・WNKを介してNCCが抑制されることに由来すると考えられる。尚、本稿では詳述しないが、集合管における食塩の再吸収とカリウム排泄のバランスには、間在細胞も関与していることが知られている¹⁰⁾。

2. 糖尿病と高カリウム血症の関連

高カリウム血症は、何らかの理由で前述のカリウム管理システムに破綻をきたした病態と捉えることができる。糖尿病患者はしばしば高カリウム血症を合併するが、その要因としてカリウムの体内分布の変化と、カリウム排泄能低下の両者が関与しているものと想定される(図2)。カリウムの体内分布を規定する重要な要因のひとつがインスリンである。インスリンはNa-K-ATPaseの働きを促すことでカリウムを細胞内に取り込む役割を担っており、この作用は特に食餌由来のカリウム負荷による血清カリウム濃度の変化を最小限にとどめるように作用している。しかしながら、糖尿病においてはインスリン抵抗性あるいはインスリン分泌能の低下に伴い、細胞内への速やかなカリウムの取り込みが低減すると考えられる。

また、体内に余剰に存在するカリウムは腎臓から排泄されるが、糖尿病においてはRAAS阻害薬の使用や慢性腎臓病(CKD)の合併など、腎臓からのカリウム排泄を低下させる要因が並存することが多い。これらに加えて、糖尿病では尿管の機能的異常によって高カリウム血症のリスクが助長される可能性が指摘されている。肥満糖尿病モデルでの検討では、遠位尿細管においてNCCの病的活性化が認められ、このメカニズムとしてCRL3-KLHL3やWNKの異常が明らかとなっている¹¹⁾。NCCの病的活性化は集合管でのカリウム排泄を相対的に抑制し、4型尿管性アシドーシス様の病態を引き起こすものと想定される。そのほかのメカニズムとして、糖尿病性の自律神経異常に伴ってレニン分泌反応が低下し、低レニン性低アルドステロン症(hyporeninemic hypoaldosteronism)を呈しやすいことも報告されている¹²⁾。糖尿病に合併する



高カリウム血症の病態生理は、このような複合的要因によって説明することができる。

3. MRの腎障害作用と、糖尿病性腎臓病に対する非ステロイド系MR拮抗薬の有用性

糖尿病性腎臓病(DKD)は末期腎不全の原疾患として過半数を占めるが、現在本邦において有効な治療薬として認可されているのはACE阻害薬とアンジオテンシン受容体遮断薬(ARB)のみである。近年ではSGLT2阻害薬の腎保護効果に期待が寄せられているが¹³⁾、残余リスクは明らかであり、DKDに対する新規治療薬の開発は依然として大きな課題となっている。様々な治療薬候補の中で有望な薬剤のひとつがMR拮抗薬であり、これまでの基礎的検討から、MRの病的活性化が心血管疾患や腎障害

の発症・進展に深く関与する可能性が明らかにされている¹⁴⁻¹⁶⁾。近年、第一世代のスピロノラクトン、第二世代のエプレレノンに続き、第三世代のMR拮抗薬としてステロイド環を有さないMR拮抗薬が開発されており、DKDの進展抑制に有用である可能性が報告されている。非ステロイド型MR拮抗薬であるフィネレノンのDKDに対する有効性が検証された、The Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease(FIDELIO-DKD)研究では、ACE阻害薬あるいはARBにフィネレノンを追加投与することで、腎不全・40%以上のeGFR低下・腎関連死からなる主要複合転帰の発生が有意に低減されることが示された(図3)¹⁷⁾。MRは尿細管に豊富に発現し電解質を調節する一方で、非上皮系細胞に発現するMRの病的活性化は臓器障害に重要な役割を担っていると考えられる¹⁶⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。FIDELIO-

DKD研究においては、フィネレノン群と偽薬群とで血圧に有意差が認められなかったことから、フィネレノンの腎保護効果は降圧作用とは独立したものであることが示唆される。微量アルブミン尿を伴う2型糖尿病に対する非ステロイド型MR拮抗薬エサキセレンの有効性を検証したESAX-DN試験においても、エサキセレンの尿中アルブミン減少効果は血圧との関連が低いことが明らかにされており²⁰⁾、降圧効果とは独立した作用が裏付けられている。

なお、FIDELIO-DKDにおける高カリウム血症の頻度は、ACE阻害薬やARB、レニン阻害薬といったアンジオテンシンIIをターゲットとする薬剤を2剤併用した臨床研究と比較して相対的に低く¹⁷⁾²¹⁾、フィネレノンの用量設定が適切であったものと考えられる。しかしながら、糖尿病が高カリウム血症のリスク要因であることには変わりがない。今後、腎保護薬としてのMR拮抗薬の位置づけが再考されるに伴って、糖尿病診療におけるカリウムや体液管理の重要性も増していくものと思われる。

参考文献

- 1) Gordon RD, Geddes RA, Pawsey CG, et al : Hypertension and severe hyperkalaemia associated with suppression of renin and aldosterone and completely reversed by dietary sodium restriction. *Australas Ann Med.* 1970 ; 19 (4) : 287-294.
- 2) Wilson FH, Disse-Nicodeme S, Choate KA, et al : Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 2001 ;293(5532) : 1107-1112.
- 3) Boyden LM, Choi M, Choate KA, et al : Mutations in kelch-like 3 and cullin 3 cause hypertension and electrolyte abnormalities. *Nature* 2012 ; 482(7383) : 98-102.
- 4) Ohta A, Schumacher FR, Mehellou Y, et al : The CUL3-KLHL3 E3 ligase complex mutated in Gordon's hypertension syndrome interacts with and ubiquitylates WNK isoforms: disease-causing mutations in KLHL3 and WNK4 disrupt interaction. *Biochem J.* 2013 ; 451(1) : 111-122.
- 5) Wakabayashi M, Mori T, Isobe K, et al : Impaired KLHL3-mediated ubiquitination of WNK4 causes human hypertension. *Cell Rep.* 2013 ; 3(3) : 858-868.
- 6) Shibata S, Zhang J, Puthumana J, et al : Kelch-like 3 and Cullin 3 regulate electrolyte homeostasis via ubiquitination and degradation of WNK4. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013 ; 110(19) : 7838-7843.
- 7) Shibata S, Arroyo JP, Castaneda-Bueno M, et al : Angiotensin II signaling via protein kinase C phosphorylates Kelch-like 3, preventing WNK4 degradation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014 ; 111(43) : 15556-15561.
- 8) Ishizawa K, Wang Q, Li J, Yamazaki O, et al : Calcineurin dephosphorylates Kelch-like 3, reversing phosphorylation by angiotensin II and regulating renal electrolyte handling. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019 ; 116(8) : 3155-3160.
- 9) Shoda W, Nomura N, Ando F, et al : Calcineurin inhibitors block sodium-chloride cotransporter dephosphorylation in response to high potassium intake. *Kidney Int.* 2017 ; 91(2) : 402-411.
- 10) Shibata S, Rinehart J, Zhang J, et al : Mineralocorticoid receptor phosphorylation regulates ligand binding and renal response to volume depletion and hyperkalemia. *Cell Metab.* 2013 ; 18(5) : 660-671.
- 11) Ishizawa K, Wang Q, Li J, et al : Inhibition of Sodium Glucose Cotransporter 2 Attenuates the Dysregulation of Kelch-Like 3 and NaCl Cotransporter in Obese Diabetic Mice. *J Am Soc Nephrol.* 2019 ; 30(5) : 782-794.
- 12) Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. *Nephrol Dial Transplant.* 2019 ; 34(Suppl 3) : iii2-iii11.
- 13) 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.
- 14) Shibata S, Nagase M, Yoshida S, et al : Modification of mineralocorticoid receptor function by Rac1 GTPase: implication in proteinuric kidney disease. *Nat Med.* 2008 ; 14(12) : 1370-1376.
- 15) Buonafina M, Bonnard B, Jaisser F. Mineralocorticoid Receptor and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens.* 2018 ; 31(11) : 1165-1174.
- 16) Nishiyama A. Pathophysiological mechanisms of mineralocorticoid receptor-dependent cardiovascular and chronic kidney disease. *Hypertens Res.* 2019 ; 42(3) : 293-300.
- 17) Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al : Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020 ; 383(23) : 2219-2229.
- 18) Shibata S, Ishizawa K, Uchida S. Mineralocorticoid receptor as a therapeutic target in chronic kidney disease and hypertension. *Hypertension research.* *Hypertens Res.* 2017 ; 40(3) : 221-225.
- 19) Agrawal S, He JC, Tharaux PL. Nuclear receptors in podocyte biology and glomerular disease. *Nat Rev Nephrol.* 2021 ; 17(3) : 185-204.
- 20) Ito S, Kashihara N, Shikata K, et al : Esaxerenone (CS-3150) in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (ESAX-DN): Phase 3 Randomized Controlled Clinical Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 ; 15(12) : 1715-1727.
- 21) Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al : A. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012 ; 367(23) : 2204-2213.

1. はじめに

我が国では人生100年時代とも言われており、いつまでも自立生活を継続するために、改めて国民に何を伝えるべきなのか。自然の老いのなかで「健康⇒フレイル(虚弱)⇒要介護⇒終末期⇒看取り」という一連の流れを辿っていく。そのフレイルの最大なる要因として、低栄養を基盤とするサルコペニア(筋肉減弱)が重要であり、そこには「口腔機能の重要性」を改めて国民に意識変容を促す必要がある。

2. 高齢期の『食力』とは

高齢者の食の安定性、すなわち「食力」がどのような要素によって下支えされているのかを再考してみると、歯科口腔機能(残存歯数や咀嚼力、嚥下機能、咬合支持など)が一番重要である。同時に、複数の基礎疾患(多病)やポリファーマシー(多剤併用)、さらには栄養問題(栄養摂取バランスの偏り等に加え、食に対する誤認識も)等の関与も大きい。さらに「社会性・心理面・認知・経済的問題」等の要素も軽視できず、特に孤食などの食環境も重要である。

3. エビデンスから 見えてきたこと

筆者が実施している大規模高齢者調査研究(自立高齢者)において、サルコペニアの視点を軸に、些細な老いの兆候を多角的側面から評価した。そのなかでも全16指標の歯科口腔機能や口

腔衛生状態を評価した¹⁾。そのなかで、客観的指標4項目(①残存歯数が20本未満、②ガムによる総合咀嚼力、③最大の舌圧、④滑舌)と主観的指標2項目(⑤半年前と比べて堅いものが食べにくい、⑥お茶や汁物でむせる)の6項目のうち3項目以上において軽微な衰えとして基準値を下回った方々をオーラルフレイル群と位置付けてみると、4年間の追跡調査により、身体的フレイルやサルコペニアの新規発症がそれぞれ2.41倍と2.13倍、要介護の新規認定が2.35倍、総死亡が2.09倍であった。従来、軽視しがちな口腔機能の虚弱化(オーラルフレイル)をより早い段階で評価し、早期に気づき・行動変容につなげ、さらに然るべき必要な介入を施すことが重要である。

4. オーラルフレイルへの期待

オーラルフレイルは、日本で考案さ

口の虚弱 (オーラル フレイル)

れた概念である。2018年春より「口腔機能低下症」という新しい保険収載された病名が出てきたこともあり、図²⁾に示すように、2019年春にオーラルフレイルの概念図が新たに刷新された。この最新の定義では、「老化に伴う様々な口腔の状態(歯数・口腔衛生・口腔機能など)の変化に、口腔健康への関心の低下や心身の予備能力低下も重なり、口腔の脆弱性が増加し、食べる機能障害へ陥り、さらにはフレイルに影響を

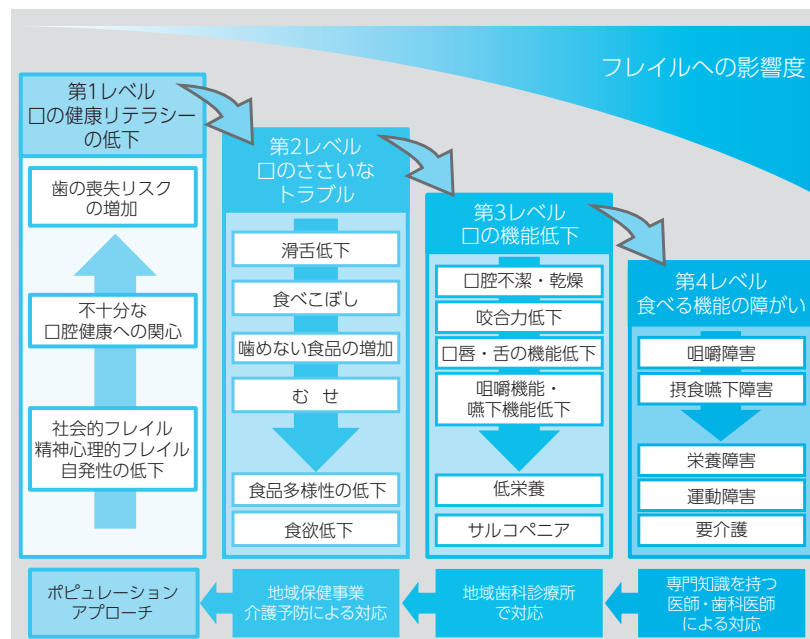


図 オーラルフレイル概念図 2019 年版

(文献2)より引用

飯島 勝矢

いいじま かつや/東京慈恵会医科大学卒業。東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座講師、米国スタンフォード大学医学部研究員を経て、2016年に東京大学高齢社会総合研究機構教授。2020年から同機構長及び東京大学未来ビジョン研究センター教授。内閣府「一億総活躍国民会議」有識者民間議員。専門は老年医学。近著「東大が調べてわかった衰えない人の生活習慣」KADOKAWA。



与え、心身の機能低下にまで繋がる一連の現象及び過程」とされている。また、オーラルフレイルは、口に関するささいな衰えを放置したり、適切な対応を行わないままにしたりすることで、口の機能低下、食べる機能の障がい、さらには心身の機能低下まで繋がる負の連鎖が生じてしまうことに対して警鐘を鳴らした概念である。

概念図を以下に具体的に説明する。口の健康リテラシーの低下(第1レベル)から口のささいなトラブル(第2レベル)くらいの段階までは顕著に食生活に困ることはない。第1レベルの「口の健康リテラシーの低下」は、口腔の健康に対する自己関心度の低下を経て、最終的に歯周病や残存歯数減少のリスクが高まる段階である。このような初期の段階を経て、自身が自覚しないまま自己の健康への興味、特にオーラルフレイル概念では口腔への健康意識が薄れていくことに焦点化した段階である。

第2レベルの「口のささいなトラブル」は、ささいな口の機能低下(例えば滑舌低下、食べこぼし、わずかのむせな

ど)に伴う「食」を取り巻く環境悪化の徴候が現れる段階である。いわゆる、最近堅いものが食べ難い、齢だから堅いものは避け柔らかいものにしよう、等の考えから始まった食事選びが習慣化し、さらに老化による機能低下も相乗し口の機能低下が進む段階である。特に現在市販されている加工食品は柔らかい食品が多いことから、自身の口腔機能低下を自覚しにくく、高度に進行して初めて「噛めない食品が増えた」などと自覚することも少なくなく、オーラルフレイル概念ではこの段階で口の機能低下を自分事として啓発し、以降の重度化を予防する重要なレベルである。

そして、それら上記を軽視してしまうと、第3レベル「口の機能低下」以降に落ちていってしまう。咬合力の低下、舌運動の低下などの複数の機能低下が生じ、口腔機能の低下が顕在化した口腔機能低下症とされる段階である。第4レベル「食べる機能の障がい」は、摂食嚥下機能低下や咀嚼機能不全から、要介護状態、運動・栄養障害に至る段階で、「摂食嚥下機能障害」として診断がつく段階であり、専門的な知識を有した医師、歯科医師などにより治療行為が行われる。

以上のように、オーラルフレイルはレベルの移行に伴いフレイル、特に身体的フレイルに対する影響度が増大する概念となっている。この新概念により、国民の口に対する健康意識が向上し、かかりつけ歯科診療所を持ち、定期的な口腔機能管理に通院するという国民運動(いわゆるムーブメント)が今ま

で以上に構築されることを皆の力で作っていききたい。

5. さいごに

フレイル予防による健康長寿実現のためには、「栄養(食・口腔機能)」「身体活動(運動など)」「社会参加・人とのつながり」の3つの柱が重要である。そして、オーラルフレイル段階での早期介入は重要な意味をもち、フレイルの負の連鎖を断ち切る戦略として期待が高い。従って、高齢者自身がささいな口の衰えに気づき、食生活を通してオーラルフレイルを改善・予防し、自立した望む暮らしを続けられるよう、多職種が積極的に支援することが重要である。まさにフレイル予防は、「まちづくり」という視点で従来の健康増進事業～介護予防事業を見つめ直し、新しい風を入れるべき時が来ている。我が国が新たなステージに入るために、新旧のエビデンスを十分踏まえた上で、行政改革も中心に置きながら、まちぐるみでの包括的アプローチをいかに有効的に持続可能な形で達成するのが鍵になる。

参考文献

- 1) Tanaka T, Iijima K, et al : Oral Frailty as a Risk Factor for Physical Frailty and Mortality in Community-Dwelling Elderly. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2018 ; 73(12) : 1661-1667
- 2) 日本歯科医師会. 歯科診療所におけるオーラルフレイル対応マニュアル2019年版. 2019.

NASH患者におけるセマグルチド皮下投与の プラセボ対照研究

A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis.

Newsome N, Buchholtz K, Cusi K, et al: N Engl J Med. 2021;384(12):1113-1124.

■背景

NASHは致死率と罹患率が共に高く、一般的によくみられる疾患であるが、現時点でその治療方法は限られている。グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)レセプターのアゴニストであるセマグルチドは2型糖尿病に対する治療効果を持ち、体重減少を促すことが先行研究で示されている。本稿では、セマグルチドのNASH及び肝線維化に対する治療効果の検証を目的とし、第二相ランダム化二重盲検法プラセボ対照研究を実施した。

■方法

18歳以上75歳未満で、BMI25以上の、2型糖尿病罹患患者を含む、生検によりNASHの診断を受けた患者、又は、ステージF1、F2、F3の肝線維化がみられる患者を対象に、72週間におよぶ第二相二重盲検法プラセボ対照研究を実施した。患者を、セマグルチド0.1mg、0.2mg、0.4mgを1日1回皮下投与する群と、対応するプラセボを投与する群に無作為に割り付けた。肝臓の線維化を伴わないNASHの寛解をプライマリーエンドポイントとし、NASH病態の悪化を伴わない肝線維化(最低でもステージ一つ分の改善)をセカンダリーエンドポイントとした。これらエンドポイントに関する分析はステージ2、3の肝線維化のみみられる患者にのみ実施された。

■結果

合計320人の参加者のうち80人に0.1mg、78人に0.2mg、82人に0.4mgのセマグルチド、そして80人にプラセボ薬が投与された。320人中230人(71%)でF2またはF3レベルの線維化が確認された。0.1mg投与群の40%、0.2mg投与群の36%、0.4mg群の59%、プラセボ群の17%で肝線維化の悪化を伴わない、NASHの改善が確認された。0.4mg投与群とプラセボ群の間には有意差が認められた(オッズ比:6.87、95%信頼区間[2.6-17.63]、 $p<0.001$) [図A]。NASH病態の悪化を伴わない肝線維化の改善は0.4mg投与群の43%、プラセボ群の33%で見られたが、両群の間に有意差は認められなかった(オッズ

比:1.42、95%信頼区間[0.62-3.28]、 $p=0.48$) [図B]。0.4mg群の37%、プラセボ群の15%でNASH病態及び肝線維化改善の両方がみられた。また、NAFLD Activity Score(NAS)の改善(1点以上)が0.1mg投与群の71%、0.2mg投与群の80%、0.4mg群の83%、プラセボ群の44%でみられた。平均体重減少率は0.1mg投与群で5%、0.2mg投与群で9%、0.4mg投与群で13%、プラセボ投与群で1%だった。加えて、セマグルチドの投与量に応じた炎症性マーカーの減少も確認された。副作用として腹部症状が多く確認され、嘔気、便秘、嘔吐の頻度はプラセボ群に比べて0.4mg投与群でより頻繁に見られた(吐き気42% vs. 11%、便秘22% vs. 12%、嘔吐15% vs. 2%、腹痛7% vs. 4%)。セマグルチド投与群の4%が腹部症状を理由に治験を辞退したのに対し、プラセボ群で腹部症状を理由に、治験を辞退した者はいなかった。胆石症や胆嚢炎などの胆嚢関連の疾患もセマグルチド群でより多くみられた(0.1mg投与群の6%、0.2mg投与群の5%、0.4mg群の7%、プラセボ群の2%)。悪性腫瘍はセマグルチドが

投与された患者のうち1%に見られたが、プラセボを投与された患者からは見られなかった。腫瘍はセマグルチド投与群の15%、プラセボ投与群の8%で確認された。腫瘍発生臓器に特定の傾向はみられなかった。

■結論

セマグルチド投与群におけるNASH改善率はプラセボ群に比べて高いことが、NASH患者を用いた第二相ランダム化二重盲検法プラセボ対照研究により実証された。肝線維化の改善度に関しては、両群間に有意差はなく、セマグルチドの肝線維化に対する治療効果は立証されなかった。考えられる原因として、肝線維化の改善を認めるのに必要な期間が本治験で確保されなかったことや検定力の不足等が挙げられる。セマグルチド投与による体重減少や炎症バイオマーカーの低下も観察された。セマグルチド投与群の一部で腹部障害がみられたが、同様の副作用が同薬を用いた2型糖尿病の治療に関する先行研究でも確認されている。治験期間が短いことと観察者間変動の2点が、本研究の限界として挙げられる。

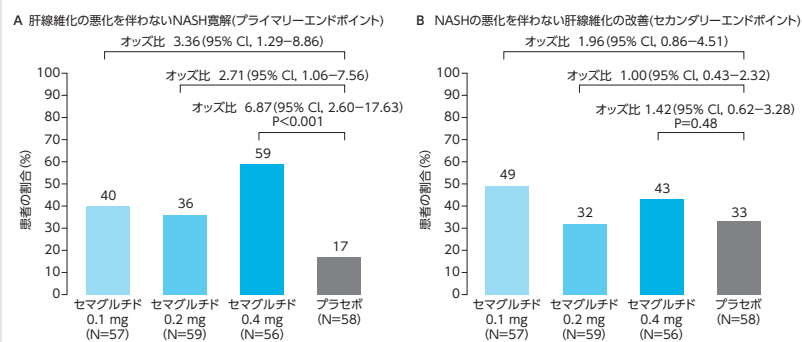


図 本試験のプライマリーエンドポイントとセカンダリーエンドポイント

GLP-1受容体アゴニストのセマグルチドは体重減少効果の特徴とした、2型糖尿病の治療薬である(Ozempic prescribing information, January 2020)。また、2型糖尿病や肥満患者にみられるインスリン抵抗性は、NASH病態の促進因子として考えられており、代謝負荷の増加や脂肪毒性を引き起こし、肝細胞の炎症、線維化、そして障害を惹起する(Gastaldelli A, et al. JHEP Rep. 2019;1(4):312-28)。このように、セマグルチドの作用対象である2型糖尿病がNASHの病態と深く関わっていること、また、セマグルチドと似た作用機序を持つリラグルチドがNASHに対する治療効果を持つことを踏まえ、本稿はセマグルチドがNASHの新たな治療薬になりうる可能性が高いと考えた。第二相ランダム化二重盲検法プラセボ対照研究の結果、セマグルチドがNASHの改善、体重減少、また、炎症マーカーの抑制に有効であることが示されたが、興味深いことに、肝線維化の改善には有効でないことが確認された。NASHの治療薬はいまだ承認を得たものは欧米および日本ではないが、本研究はその新たな治療薬としてセマグルチドの有効性を提唱した、重要な臨床治験であるといえる。しかしながら、NAFLD患者の予後を規定するのは肝線維化でありNASHかどうかではない。この観点から線維化の有意な改善が未達成であることは気になる点である。また実際の治療薬としての承認には心血管イベントの低下や肝臓関連イベントの有意な低下などのハードエンドポイントのクリアが求められており、今後行われるだろう大規模第3相試験の結果が楽しみである。

※セマグルチドの承認された効能効果は2型糖尿病である。

抗菌薬と虫垂切除の有効性を比較したランダム化研究

A Randomized Trial Comparing Antibiotics with Appendectomy for Appendicitis.

The CODA Collaborative. N Engl J Med. 2020;383(20):1907-1919.

■背景

抗菌薬の使用は虫垂炎の新たな治療法として長年注目されており、その有効性を実証すべく、今まで数々の治験が実施されてきた。しかしながら、サンプルサイズの小ささや、実用化の難しさ、そして、研究結果に影響を与えかねないサブグループの排除(特に虫垂結石の患者による重症化例の増加)等が原因で、抗菌薬の使用は現在制限されている。

■方法

Comparison of Outcomes of Antibiotics Drugs and Appendectomy(CODA)参加者1552名のうち、776名に抗菌薬を投与し、残り776名に対して虫垂切除術を施した。また、虫垂結石が虫垂炎の発生リスクを増加させることから、治験開始時点で虫垂結石の有無を基準に、抗菌薬投与群と虫垂切除術群をさらに2つの亜群に分類した。プライマリアウトカムは試験開始から30日間の健康状態とし、European Quality of Life - 5 Dimension(EQ-5D)を用いて測定した。EQ-5Dスコアは、完全な健康を1、死亡を0とし、0から1の間のスコアで患者の健康状態を表す、非劣勢マージンを0.05とした指標である。抗菌薬投与群における虫垂切除術の有無、そして、治験開始90日間で確認された、National Surgical Quality Improvement Program(NS-QIP)によって定義づけられた重症化事例をセカンダリアウトカムとした。

■結果

30日間のEQ-5Dスコアは虫垂切除群で 0.91 ± 0.13 、抗菌薬投与群で 0.92 ± 0.13 であり、虫垂切除群の方が抗菌薬投与群に比べて高く(平均差0.01, 95%信頼区間[0.001-0.03])。同様の結果が虫垂結石の有無に関わらず確認された。先行研究と同じく、虫垂炎の治療における抗菌薬投与の有効性が虫垂切除に劣らないことが示された。治験開始後90日間以内に虫垂切除術が施されたのは、抗菌薬投与群全体の29%、虫垂結石を罹患している患者の41%、虫垂結石を罹患していない患者の25%であった(図)。また、抗菌薬投与群の9%、虫垂切除群の4%が、初回治療後に救急治療を受け、抗菌薬投与群の24%、虫垂切除群の5%が初回治療後に入院した。抗菌薬投与群と虫垂切除群の患者が治療により休業した平均日数はそれぞれ5.26日、8.73日で、抗菌薬投与群の方が短かった。患者の介護者の休業日数に関しても同様の結果が得られ、抗菌薬投与群の方が虫垂切除群に比べて短かった(1.33日 vs. 2.04日)。また、虫垂切除術を受けた患者で腫瘍が確認されたのは抗菌薬投与群のう

ち7人、虫垂切除群のうち2人だった。

有害事象は、抗菌薬投与群において100人中4人に確認され、虫垂切除群では100人中3人に確認された(比率: 1.29、95%信頼区間[0.67-2.50])。また、患者100人に対する重症化例の数は、抗菌薬投与群で8.1人、虫垂切除群で3.5人であった(比率: 2.28、95%信頼区間[1.3-3.98])。このことから、抗菌薬投与群では、虫垂切除群に比べ、有害事象及び重症化事例がより高頻度に発生することが示された。しかしながら、虫垂結石を罹患している患者においては、抗菌薬投与群でみられた重症化例の数が虫垂切除群を大幅に上回ったのに対し(100人中20.2人 vs. 3.6人、比率: 5.69、95%信頼区間[2.11-15.38])、虫垂結石を罹患していない患者においては、虫垂切除群と抗菌薬投与群の重症化例数に大差はみられなかった(100人中3.7人 vs. 3.5人、比率: 1.05、95%信頼区間[0.45-2.43])。このことから、重症化事例の頻度は虫垂結石の有無により大きく変動することが確認され、抗菌薬投与群における重症化数の高さが、虫垂結石患者の多さに起因することが示唆された。

■結論

抗菌薬投与群と虫垂切除群で患者の治療後の健康状態に大きな差は見られず、抗

菌薬投与が虫垂切除と同等の治療効果をもたらすことが示唆された。有害事象は抗菌薬投与群においてより多く見られ、抗菌薬投与群の3割が治療後90日以内に虫垂切除術を受けたが、その原因は抗菌薬ではなく、虫垂結石であると考えられる。治療1週間後の寛解に関し、抗菌薬投与群と虫垂切除群との間に大きな差は見られなかったが、抗菌薬投与群では初回治療後に緊急治療や入院などの処置を受けた患者がより多く見られた。患者及び患者の介護者の平均休業日数は抗菌薬投与群の方が短かった。腫瘍検出数は抗菌薬投与群の方が虫垂切除群に比べ小さかった。

今回の試験は、治療後90日間に発生した有害事象のみが観察対象であったため、治療後90日以降に発生する重症化事例を考慮できていない。また、本試験に最終的に参加したのがCODA登録者の3割に過ぎないことや、本試験が盲検化されていないことから、選択バイアスによる影響を考慮する必要がある。しかしながら、COVID-19の最中、患者が各自のライフスタイルや価値観に沿った治療方法を求めていることを考慮すると、抗菌薬の使用を実用化することで、虫垂炎の治療方法の選択肢を増やし、治療の自由度を上げる意義は大いにあるだろう。

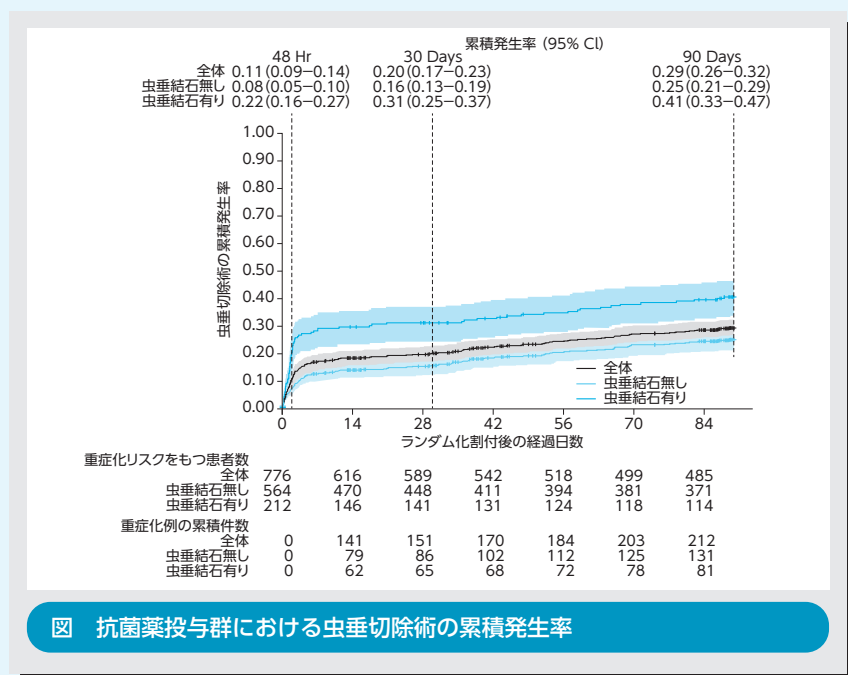


図 抗菌薬投与群における虫垂切除術の累積発生率

COVID-19の蔓延に伴い医療環境が目まぐるしく変化する最中、米国外科学会などの医学専門組織による、様々な疾患の治療方法の見直しが行われており、虫垂炎もその一つである。従来、急性虫垂炎の治療には、原則として虫垂切除術が施行され、抗菌薬は手術の際や、手術を必要としない保存的治療の際にのみ使用されてきた。しかしながら、近年では、虫垂切除術を行わず、今まで補助的に用いられてきた、抗菌薬のみを用いて虫垂炎を治療することに注目が集まっている。抗菌薬が虫垂炎に対する治療効果を持つことは半世紀以上前から判明しており、これまでに数々の臨床研究が行われてきたが、虫垂結石患者の存在により、抗菌薬による有害事象を正確に測定することが困難であることや、サンプル数の小ささ、また、抗菌薬の適用性の低さ等を理由に実用化には至らなかった(Ehlers AP, et al. J Am Coll Surg. 2016;222(3):309-14)。本研究では、虫垂炎の治療において、抗菌薬が虫垂切除術とほぼ同等の治療効果を持つことが示された。抗菌薬使用による有害事象は認められたものの、それらは研究参加者の虫垂結石により引き起こされたもので、抗菌薬が直接的原因でないことが示された。以上を踏まえて、本論文では抗菌薬を虫垂炎治療の新たな選択肢として加えることを推薦している。また、抗菌薬の使用を導入することで、治療方法の選択肢を増やすことは、患者自らの意向や好みに沿った医療を提供する際や、COVID-19の最中、限られた医療資源や一刻と変わる状況に対応して医療を提供する際に有利に働く。虫垂炎治療の柔軟性を高める有効な策として抗菌薬使用の実用性を後押しする本論文は極めて重要であると言えるだろう。

新型コロナワクチン登場も供給不足や 注射器確保に課題山積

2020年1月、国内で初の新型コロナウイルスの感染者が確認されて1年超が経過した。政府は2回の緊急事態宣言を発出するなど対策を講じるも、感染拡大を抑制できていない。

そうした中、ファイザー社の新型コロナウイルスワクチン「コミナティ筋注」が2月14日に特例承認され、医療従事者への優先接種がはじまった。ワクチン接種の開始は、コロナ対策の切り札として、政府、国民からも高い期待を集めているが、世界的なワクチン確保競争を受け、欧米などに比べて十分な量を確保できていない。さらに国内では、ワクチンの皮下注射が一般化しているため、残薬が生じない筋肉注射用の注射器の数が限られている。そのため、1アンプル6回分とされる「コミナティ」が、5回しか接種できないという問題も浮上するなど、ワクチン接種でも苦境が続いている。

ワクチン確保競争激化で全国民向け 接種スケジュールは不透明

政府の新型コロナウイルスワクチンの確保状況をみると、外資系企業から3億1400万回分の供給を受けることで合意している。1人2回接種を前提とすると、1億5700万人分に相当する。

内訳をみると、薬事承認を取得した「コミナティ」が1億4400万回分、開発中のアストラゼネカ製ワクチンが1億2000万回分、モデルナ社製ワクチンが5000万回分。ただ「コミナティ」についても、年内に供給を受けることは決まっているが、世界的な確保競争が激化しているため、国民1億2000万人に対する接種スケジュールが示せるほど、確保のめどは立たない。

「国内の製薬企業がワクチンを開発していれば」との声も聞こえるが、そもそも日本は、ワクチン後進国と言われ続けていた。1993年には、麻疹、おたふく風邪、風疹を予

防する三種混合ワクチン接種による無菌性髄膜炎問題を受け、因果関係が明らかでないままワクチン接種を中止。その結果、ワクチン接種率が低下し「日本は麻疹の輸出国」と揶揄された。直近でいえば、子宮頸がんワクチンの積極勧奨見送りなども記憶に新しく、医療に100%の安全を求める国民性も手伝い、国内の製薬企業がワクチン開発に及び腰となった。そのツケが、顕在化したといえそうだ。

そして添付文書上6回分とされる「コミナティ」が5回しか接種できないという問題も浮上した。国内ではワクチンの皮下注射が一般的なため、筋肉注射用の注射器が圧倒的に不足していたのだ。日本で皮下注射が主流なのは、1970年代に社会問題化した、小児への筋肉注射による「大腿四頭筋拘縮症」の発生が、その背景にあるとされる。

そうした中で、注射器メーカーが奮闘している。6回接種可能な、薬液が残らない筋肉注射用の注射器を唯一販売していたニプロは、月産50万本しか提供できない生産能力を、秋ごろまでに5～6倍に引き上げる。

テルモとトップは社会的な要請を受けて注射器開発を加速。残薬が生じないタイプの筋肉注射用の注射器を開発した。テルモは、皮下脂肪の薄い日本人の特性を踏まえ、針の長さを16ミリにした注射器の製造を開始し、来年3月末までに2000万本生産する計画だ。

トップは筋肉注射用の針として一般的な長さ25ミリの「トップシリンジMV」を開発し、年内に2000万本の生産を予定している。両社の注射器は、理論上「コミナティ」1アンプルで、7回接種可能な、ほとんど筒内に薬液が残らない製品とされる。このほか、残薬が生じないタイプの注射針をタスクが開発するなど、注射器メーカーも採算度外視で奮闘している。

【関連ホームページ】

● https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_00184.html

表 コロナワクチン開発の進捗状況(国内開発) <主なもの> (2021年3月22日更新)

	基本情報	取り組み状況	目標 (時期は開発者から開取)	生産体制の見通し	研究費
①塩野義製薬 感染研/UMN ファーマ ※組換えタンパクワクチン	ウイルスのタンパク質(抗原)を遺伝子組換え技術で作成し人に投与	第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始 (2020年12月)		2021年末までに3000万人分の生産体制構築を目標 生産体制等緊急整備事業で223億円を補助	・AMED(R1年度) 100百万円 感染研 ・AMED(R2年度一次公募) 1,309百万円 塩野義 ・AMED(R2年度二次公募)
②第一三共 東大医科研 ※mRNA ワクチン	ウイルスのmRNAを人に投与 人体の中でウイルスのタンパク質(抗原)が合成される	第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始 (2021年3月)		生産体制等緊急整備事業で60.3億円を補助	・AMED(R1年度) 150百万円 東大医科研 ・AMED(R2年度二次公募)
③アンジェス 阪大/タカラバイオ ※DNA ワクチン	ウイルスのDNAを人に投与 人体の中で、DNAからmRNAを介して、ウイルスのタンパク質(抗原)が合成される	第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始 (大阪市立大、大阪大) 第Ⅱ/Ⅲ相試験を開始 (東京・大阪の8施設)	大規模第Ⅲ相試験を2021年内に開始の意向。	タカラバイオ・AGC・カネカ等が生産予定 生産体制等緊急整備事業で93.8億円を補助	・厚労科研(R1年度) 10百万円 阪大 ・AMED(R2年度一次公募) 2,000百万円 アンジェス ・AMED(R2年度二次公募)
④KM バイオロジクス 東大医科研/感染研/基盤研 ※不活化ワクチン	不活化したウイルスを人に投与 (従来型のワクチン)	第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始 (2021年3月)		生産体制等緊急整備事業で60.9億円を補助	・AMED(R2年度一次公募) 1,061百万円 KMバイオロジクス ・AMED(R2年度二次公募)

※生産体制等緊急整備事業で採択された企業を掲載

(出典)厚生労働省ホームページ https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00223.html より引用