

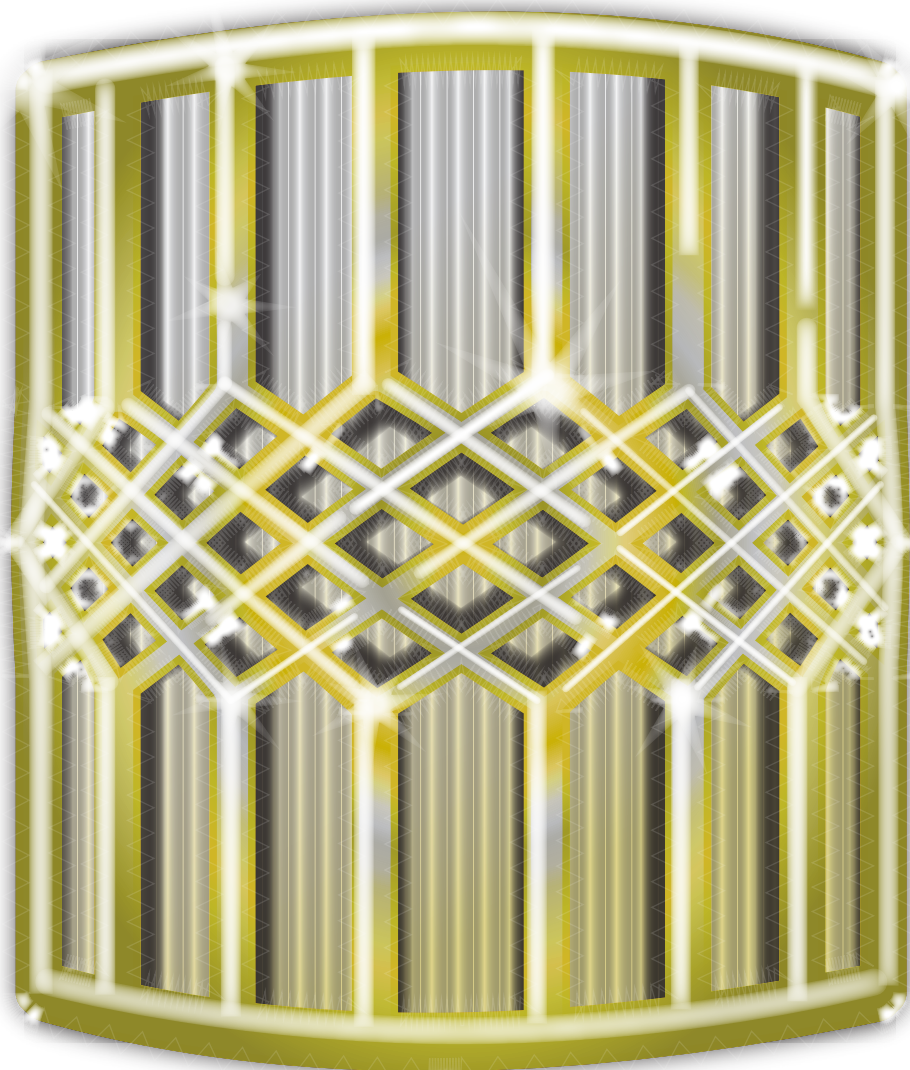
bios

ビ オ ス

VOL.26-III

2021

SEP.



Sarcoplasmic reticulum

Contents

1 Interview

北村義浩先生に聴く
「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に
おける予防・治療の現状と今後の展望」

3 Perspective

「高齢糖尿病患者とフレイル・サルコペニア/
血糖管理」
鈴木 亮

7 Key Word

「認知症予防プログラム」
浦上克哉

9 EBM Update

「超高齢の心房細動例に対する低用量エドキサバン」
「左室駆出分画の低下した心不全例に対する
ベルイシグアト(Vericiguat)」
井上 博

11 B's View

「プログラム医療機器の診療報酬、中医協で検討開始」

北村義浩先生に聴く

日本医科大学 医学教育センター 特任教授



北村義浩 (きたむら よしひろ)

2019年12月、新型コロナウイルス感染症(以下、COVID-19)の最初の感染者が確認されてから約1年半が経過した。世界中が未曾有のパンデミックに見舞われる中で、多くの科学者や医学者が未知のウイルス研究に取り組み、さまざまな成果が発表されている。ワクチン開発では通常、10年以上かかると言われるところを約1年で実用化にこぎつけ、日本でも輸入ワクチンの公的接種が始まっている。治療においては、既存薬を使った知見が集積される一方で、新しい治療法の開発が進められている。未だ終息が見えないCOVID-19との闘いが続くなか、その予防・治療の現状と今後の展望について、感染症学が専門の北村義浩先生にお伺いした。

(インタビュー実施日は2021年5月27日)

1985年東京大学医学部医学科卒業。1989年東京大学大学院医学系研究科博士課程修了(医学博士)、同大学医学部助手。1990年国立感染症研究所 腸内ウイルス部研究員/遺伝子解析室主任研究員/免疫部室長、この間1991-1993年タフツ大学医学部研究員。2000年東京大学医科学研究所先端医療研究センター准教授、2006年同研究所アジア感染症研究拠点 特任教授、中国科学院微生物研究所客員教授(兼任)。2011年国際医療福祉大学基礎医学研究センター/国際医療福祉大学病院予防医学センター教授。2019年～長野保健医療大学看護学部特任教授、2020年～日本医科大学医学教育センター特任教授。

ワクチンの実用化と国内開発の現状

新型コロナワクチンは、欧米が先陣を切って開発を進め、実用化に至っています。日本では、2021年2月14日にファイザー社のワクチンが、続いて5月21日にモデルナ社とアストラゼネカ社の2つのワクチンが特例承認を取得しました。公的接種に使用されるファイザー社とモデルナ社のワクチンは、いずれも数万人規模で行われた臨床試験で95%前後の予防効果がみられたと発表されています。

日本国内においては、主に4つのワクチンの開発が進んでおり、アンジェスと大阪大学の研究グループが手掛けているDNAワクチンが一歩リードしていると思われます。次に塩野義製薬が開発しているバキュロウイルスのシステムをベースにした組み換えタンパクワクチンが続き、第一三共やKMバイオロジクスが開発しているワクチンも治験を開始したと発表されています(図)。こうした国内開発のワクチンは、

今のところ特例承認の対象ではありませんので、上市には時間がかかるかもしれません。

ワクチン接種と安全保障の在り方

ワクチンを国内で生産するメリットは、輸入に比べて供給が迅速、簡便であり、国内の需要に対する供給の調節もしやすいこと、また数量に余力がある場合には、ワクチンが不足している国に援助するなど、国際貢献も可能なことです。しかしワクチン開発は、免疫学、微生物学、感染症学、薬学など、幅広い基礎科学研究の上に成り立つものですから、これら各分野におけるトップクラスの専門家をパンデミックが起きたからといってすぐに集めることは、容易ではありません。国の安全保障としてワクチンを国内で開発し、生産する能力を持つべきであるという論調が見受けられますが、それを実行するには、平常時から科学研究に対して手厚く投資をしておくが必要になると思います。

	基本情報	取り組み状況	目標 (時期は開発者から聞き取り)	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 大阪大 ・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

図 コロナワクチン開発の進捗状況(国内開発) <主なもの>

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

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)における 予防・治療の現状と今後の展望

一方、世界の中でも高い新型コロナワクチン接種率を誇るイスラエルは、自国でワクチンの開発、生産をしているわけではありません。高い外交能力と情報収集力でいち早くワクチンを輸入し、全人口をカバーする既存のデジタル化された医療システムをベースに効率よくワクチン接種が推進されました。このようにパンデミックが起きたときの安全保障の道は一つではありません。国がどのように舵取りをするのか、政策、国内人材の有無などを含め、検討すべき課題だと思います。

COVID-19 の治療における既存薬剤の有用性

COVID-19 の治療薬としては、2020 年 5 月にレムデシビルが世界で初めて我が国で正式に承認（特例承認）されました。もとはエボラ出血熱に対する抗ウイルス薬であり、欧米で行われた臨床試験ではプラセボとの比較で、COVID-19 の入院患者の回復を早め、退院するまでの期間が明らかに短縮したという報告がなされています。2 番目に承認されたデキサメタゾン、ステロイド薬の一つで、英国で行われた大規模臨床研究で重症患者の死亡を減少させたと報告されました。また JAK 阻害薬であるバリシチニブは、レムデシビルとの併用において、有効性が認められ、承認されています。これらは中等症・重症患者を対象にした治療薬ですが、日本での承認が見送られたファビピラビルは、抗インフルエンザ薬で、発熱から 48 時間以内の人たちが対象とされています。再び国内で臨床試験が始まったと報道されており、軽症で終わる人も多い中で、どこまで必要性があるのか、リスクとともに議論されることでしょう。いずれにせよ、全て既存薬であり、今後は COVID-19 を対象とした創薬、上市が必要だと考えています。

新たな治療薬、治療法の研究開発、 実用化の現状

COVID-19 に対する新たな治療薬としては、低分子の抗ウイルス薬の開発が進んでおり、大手製薬会社が臨床試験を行っているポリメラーゼやプロテアーゼを阻害する作用を持つ経口薬などに期待が寄せられ、実用化もさほど遠いことではないと推察します。

また中和抗体医薬は、新型コロナウイルスを中和できる抗体を人工的に作り出すというもので、重症患者をターゲットにした薬です。比較的創りやすく、大量生産ができ、変異株の不活性化も可能なことがメリットであり、すでにいくつかの製薬会社が臨床試験を行っています。米国では、米食品医薬品局（FDA）が抗体医薬品の緊急使用を許可し、2020 年 10 月にはトランプ前大統領の治療に使用されて話題になりました。しかし、現時点では非常に高価であり、最後の砦といった位置づけだと考えられます。

中和抗体医薬による治療と同じ原理で、取り組みやすいのが血漿療法です。日本では、国立国際医療研究センターなど

が、COVID-19 からの回復者に血漿を提供してもらい、これを患者に投与して血漿療法の効果を検証しています。ただ、人工的に創り出す中和抗体医薬とは異なり、重症患者には効果が低いとされ、軽症者に対する重症化防止が目的になっています。こうした中和抗体による治療は、今のような過渡期では重要ですが、COVID-19 に対する抗ウイルス薬が開発されれば、早期、すなわち軽症のうちに経口抗ウイルス薬を服用し、もしも重症化した場合はレムデシビルなどを投与するのが標準的治療になるのではないかと思います。

新興感染症・パンデミックに対する 備えをどうするか

21 世紀に入ってから呼吸器感染症流行の歴史を振り返ると、2003 年に SARS（重症急性呼吸器症候群）、2009 年に新型インフルエンザ、2012 年に MERS（中東呼吸器症候群）、そして 2019 年に COVID-19 が報告されており、3～7 年ごとに呼吸器感染症の脅威にさらされています。COVID-19 によるパンデミックもやがては終息すると思いますが、今後も数年に一度、規模の差はあれ、呼吸器感染症のパンデミックが起きる可能性は十分にあり、私たちは次に備えておかなければなりません。すなわち今回の COVID-19 との闘いの記憶、様々な治療法を講じ、研究開発に取り組んだ経験と成果を検証し、未来に活かすことが重要です。中でも核となるのは人材だと考えます。幅広い分野の科学者はもちろんのこと、社会学者、経済学者、政治家、官僚に至るまで、平常時からパンデミックに対応できる人材を育成しておくことが大切だと思います。

治療薬やワクチンの開発においては、まず病原体を知ることが必要です。パンデミックが起きてから病原体の研究を始めては遅いと言えるでしょう。米国では、次に起きるパンデミックがどのようなウイルスによるものかを予測しており、それが今回、同国の大手製薬会社がいち早く対応できたことにつながっていると思います。また開発には幅広い分野の専門家が必要となり、日本の場合は、全ての分野で人材が豊富であるとは言えず、国内だけで完結するのは難しいと思います。しかしながら、日本は例えば免疫学などの分野は研究者の層も厚く、世界に誇れる分野ですので、そうした強みを生かし他国と連携して研究開発を進めるのが妥当ではないかと考えます。

パンデミックへの備えの一環として、日ごろから世界中にアンテナを張り、情報を集め、吟味することも大切です。情報の中には科学的根拠に乏しい情報や誤った情報も含まれていることがあります。そうした情報を社会的な信頼が高いとされる職業や地位の方が拡散している場合もあり、問題をより深刻化させます。こうした不適切な情報に対しては、迅速に削除、訂正できる仕組みを持ち、国民が正しい情報の基に一体となってパンデミックに立ち向かえる社会を創り上げていくことが必要だと思います。

高齢糖尿病患者とフレイル・サルコペニア/ 血糖管理

鈴木 亮

東京医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科学分野 主任教授

すずき りょう/1996年東京大学医学部卒業。2005年米国Harvard大学Joslin糖尿病センターに留学。東京大学糖尿病・代謝内科講師を経て2018年東京医科大学糖尿病・代謝・内分泌・リウマチ・膠原病内科学分野准教授、2019年同教授、2020年より現職。高齢者糖尿病の治療向上のための日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会委員。



はじめに

社会の高齢化の進展に伴い、いまや病院や診療所を受診する糖尿病患者の7割以上が65歳以上の高齢者に該当する。中でも75歳以上のいわゆる後期高齢者が占める割合は近年増加し続けている。一方で、65歳から74歳までの前期高齢者は糖尿病患者の約3分の1を占め続けてきた。2021年時点でこの年代は「団塊の世代」と重なる大きなクラスターであり、75歳以上の患者の増加は今後さらに加速すると予想される。高齢糖尿病患者の診療機会が著しく増加した現状を受けて、2015年に日本糖尿病学会と日本老年医学会は高齢者糖尿病の治療向上のための合同委員会を設置し、血糖コントロール目標や診療ガイドラインなど、我が国における高齢者糖尿病治療の指針を発表してきた。

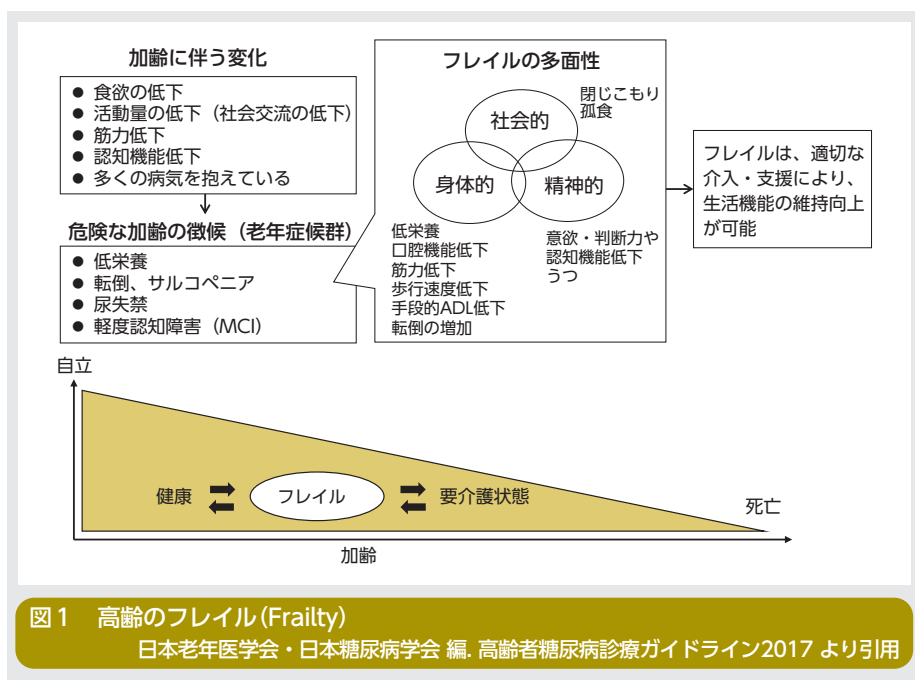
本稿では、高齢者の糖尿病におけるフレイル・サルコペニア対策と血糖管理について解説する。

糖尿病とフレイル・サルコペニア

フレイル(frailty)は加齢に伴う予備能力の低下によってストレスに対する回復力が低下し、要介護や死亡が起こりやすい状態として定義される(図1)。フレイルは健康と要介護の間の状態であり、運動や栄養の介入によって生活機能の維持向上が可能である。糖尿病患者の高齢化が進む中で、要介護リスクを低減するためにフレイル対策が重視されている。

狭義のフレイルは、体重減少、疲労感、歩行速度低下、筋力低下、身体活動量低下の5項目中3項目以上とされ、主としてサルコペニアや低栄養などに基づく身体的なフレイルを指す¹⁾。これに対し、認知機能障害などの精神的なフレイル、孤立などの社会的なフレイルを含めた多面的なフレイルは広義のフレイルとされ、近年その評価が重視されている。狭義と広義ともに糖尿病患者ではフレイルになりやすく、平均余命の短縮につながる。

サルコペニアは「転倒、骨折、身体機能障害および死亡



などの不良の転帰の増加に関連し得る進行性および全身性に生じる骨格筋疾患」と定義される。スクリーニングには下腿周囲長測定、SARC-F、指輪っかテストなどを用いる。SARC-Fは筋力、歩行、椅子からの立ち上がり、階段を昇る、転倒の5項目を各0/1/2点の3段階で評価し、合計点数が大きいほどサルコペニアの疑いが強い。AWGS (Asian Working Group for Sarcopenia)の診断基準²⁾では、一般の診療所や地域での評価と、装備の整った種々の医療施設や研究を目的とした診断とで進め方を区別している(図2)。

糖尿病の高齢者は筋力低下が進みやすい。米国のHealth ABC Studyでは、70-79歳の糖尿病患者305人を非糖尿病1,535人と比較したところ、下肢筋力の3年間の低下幅が糖尿病患者において有意に大きかった³⁾。また、韓国の横断研究では、DXAで評価した骨格筋量が2型糖尿病患者では男女ともに非糖尿病と比較して少なかった⁴⁾。高齢糖尿病患者でサルコペニアが生じやすい理

由として、インスリン抵抗性や炎症などの影響で骨格筋におけるタンパク質合成が低下していることが挙げられる。インスリン静脈内投与はアミノ酸利用が増える場合は骨格筋タンパク質合成を増加させるが、減らないし変わらない場合は合成が増えず、糖尿病を有する場合、アミノ酸投与下での骨格筋タンパク質合成のインスリン応答性が有意に低下する⁵⁾。糖尿病とサルコペニア、フレイルの三者は重複するメカニズムが多く、相互に密接な関与がある(図3)⁶⁾。

高齢者糖尿病の食事療法と生活指導

血糖値や脂質を改善する上で、食事の内容が鍵となるのは高齢者でも同じである。ただし、高齢者にとっては、食事量や体重の減少が良い兆候とは限らない。予想外の体重減少がみられた場合、低栄養のサインかもしれない。悪性疾患や慢性消耗性疾患、歯の問題などが隠れていな

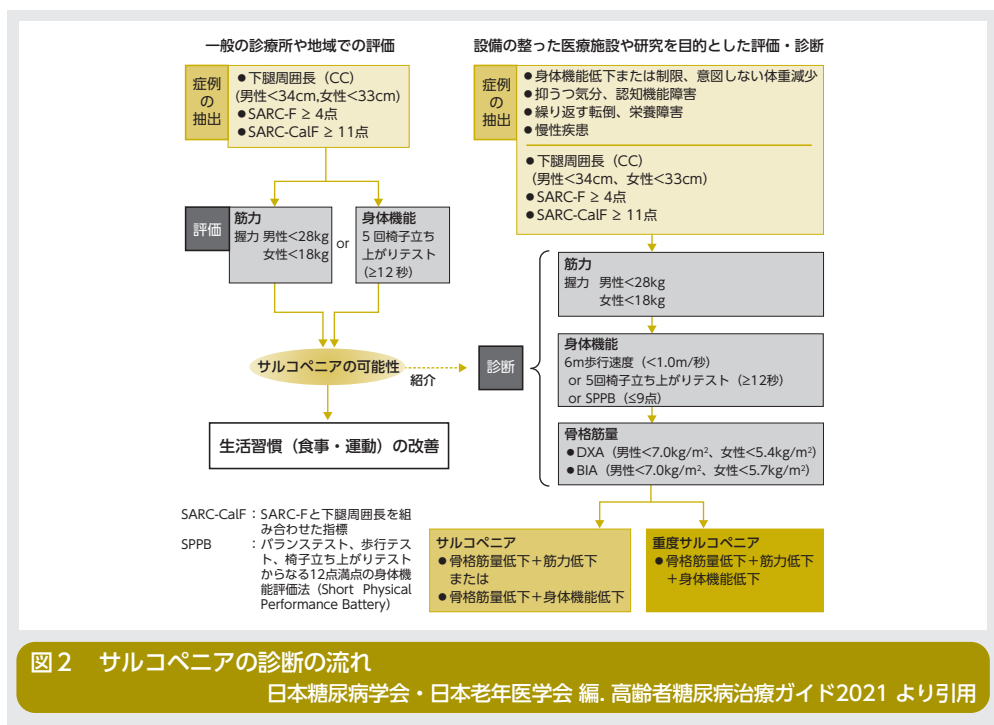


図2 サルコペニアの診断の流れ

日本糖尿病学会・日本老年医学会 編. 高齢者糖尿病治療ガイド2021 より引用

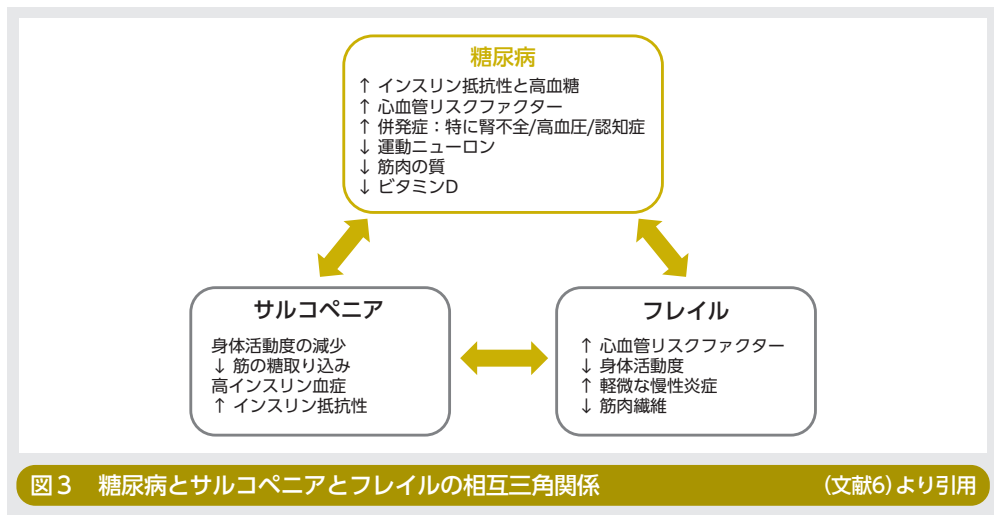


図3 糖尿病とサルコペニアとフレイルの相互三角関係

(文献6) より引用

いか疑ってみる必要がある。

糖尿病を有する高齢者にとって適切なエネルギー摂取量は、個人差がある。従来はBMI 22を基準とする標準体重を一律に用いて算出していたが、近年のデータで総死亡が最も少ないBMIは年齢によって異なり、高齢になるほど幅が大きい(図4)こと⁷⁾などを踏まえ、糖尿病診療ガイドライン2019では「目標体重」の考え方が提唱されている。65歳未満は標準体重と同じく[身長(m)]²×22とし、65歳以上の高齢者は[身長(m)]²×22~25とする。75歳以上の後期高齢者では、実体重との乖離が大きい場合、体組成や身長短縮、摂食状況などを踏まえて調整する。

身体活動度と病態によるエネルギー係数は軽い労作(大部分が座位)で25~30、普通の労作(座位中心だが家事や軽い運動を含む)で30~35、重い労作(力仕事、活発な運動習慣)で35以上とし、高齢者のフレイル予防では、身体活動レベルより大きい係数を設定できる。目標体重に係数を乗じた数値を一日のエネルギー摂取量(kcal)とする。

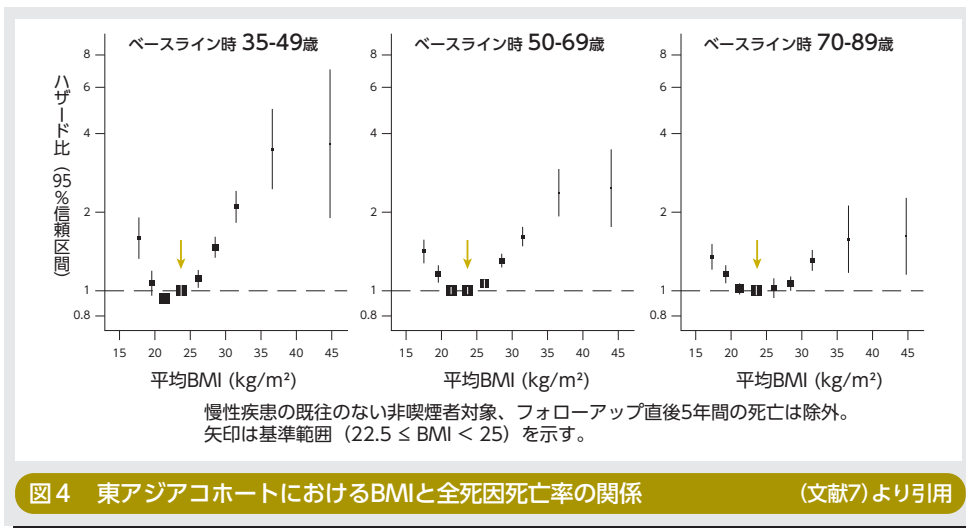
高齢者の食事は、野菜やタンパク質が不足しやすい。サ

ルコペニアやフレイルがある糖尿病患者の食事は、十分なエネルギー摂取に加えて、タンパク質の十分な摂取が望ましい。欧州臨床栄養代謝学会(ESPEN)のガイドラインでは、少なくとも1.0 g/kg実体重/日以上タンパク質摂取を高齢者に推奨している。ただし、腎症4期(eGFR 30未満)ではタンパク質の適切な制限を推奨する。

前述のように糖尿病を有する高齢者は非糖尿病患者と比較して筋肉量や筋力が低下しやすく、サルコペニアが進みやすい。糖尿病は転倒や骨折のリスクも高く、基本的ADLと手段的ADLの両者ともに低下しやすい。サルコペニア予防の観点からは、有酸素運動に加えて、レジスタンス運動(筋力トレーニング)も行うことが望ましい。階段の上り下りや、椅子を使ったスクワット、ゴムチューブを用いた運動などは、高齢者でも取り組みやすい。

高齢者糖尿病の血糖管理

高齢者糖尿病の特徴として、食後に血糖値が上昇しや



患者の特徴・健康状態 ^{注1)}	カテゴリーI		カテゴリーII	カテゴリーIII
	① 認知機能正常 かつ ② ADL自立		① 軽度認知障害~軽度認知症 または ② 手段的ADL低下、基本的ADL自立	① 中等度以上の認知症 または ② 基本的ADL低下 または ③ 多くの併存疾患や機能障害
重症低血糖が危惧される薬剤(インスリン製剤、SU薬、グリニド薬など)の使用	なし ^{注2)}	7.0%未満	7.0%未満	8.0%未満
	あり ^{注3)}	65歳以上 75歳未満 7.5%未満 (下限6.5%)	75歳以上 8.0%未満 (下限7.0%)	8.5%未満(下限7.5%)

治療目標は、年齢、罹病期間、低血糖の危険性、サポート体制などに加え、高齢者では認知機能や基本的ADL、手段的ADL、併存疾患なども考慮して個別に設定する。ただし、加齢に伴って重症低血糖の危険性が高くなることに十分注意する。

注1) 認知機能や基本的ADL(着衣、移動、入浴、トイレの使用など)、手段的ADL(IADL: 買い物、食事の準備、服薬管理、金銭管理など)の評価に関しては、日本老年医学会のホームページ(<http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/>)を参照する。エンドオブライフの状態では、著しい高血糖を防止し、それに伴う脱水や急性合併症を予防する治療を優先する。

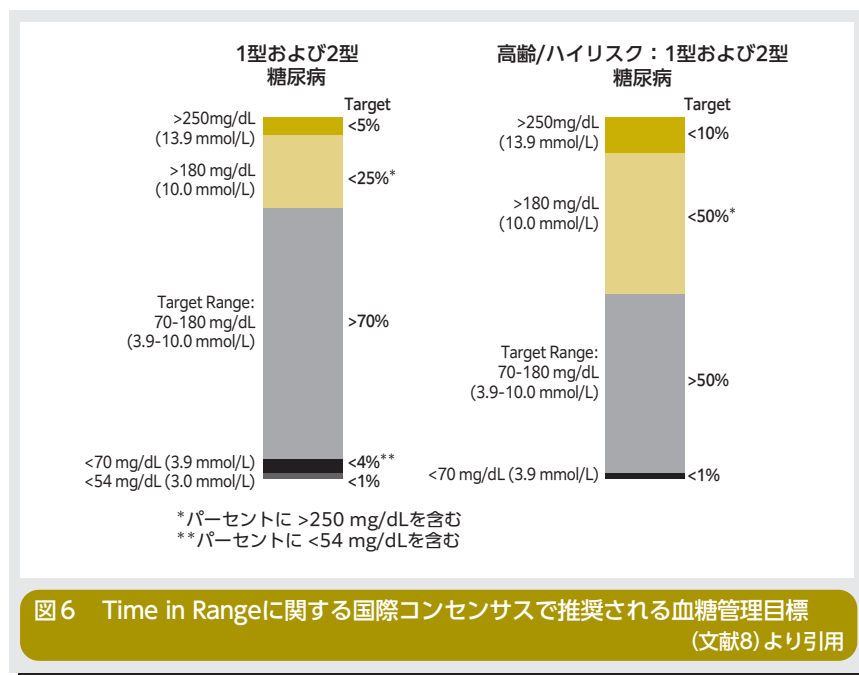
注2) 高齢者糖尿病においても、合併症予防のための目標は7.0%未満である。ただし、適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物療法の副作用なく達成可能な場合の目標を6.0%未満、治療の強化が難しい場合の目標を8.0%未満とする。下限を設けない。カテゴリーIIIに該当する状態で、多剤併用による有害作用が懸念される場合や、重篤な併存疾患を有し、社会的サポートが乏しい場合などには、8.5%未満を目標とすることも許容される。

注3) 糖尿病罹病期間も考慮し、合併症発症・進展阻止が優先される場合には、重症低血糖を予防する対策を講じつつ、個々の高齢者ごとに個別の目標や下限を設定してもよい。65歳未満からこれらの薬剤を用いて治療中であり、かつ血糖コントロール状態が図の目標や下限を下回る場合には、基本的に現状を維持するが、重症低血糖に十分注意する。グリニド薬は、種類・使用量・血糖値等を勘案し、重症低血糖が危惧されない薬剤に分類される場合もある。

【重要な注意事項】
糖尿病治療薬の使用にあたっては、日本老年医学会編「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」を参照すること。薬剤使用時には多剤併用を避け、副作用の出現に十分に注意する。

図5 高齢者糖尿病の血糖コントロール目標(HbA1c値)

日本糖尿病学会・日本老年医学会 編. 高齢者糖尿病治療ガイド2021 より引用



すく、必ずしも空腹時血糖が高くない点が挙げられる。高齢糖尿病患者は低血糖に対する自覚症状がはっきりせず典型的でない(頭がふらふらする、ぼうっとするなど)ことがしばしばあり、対処が遅れがちで重症化しやすい。さらに、重症低血糖と認知機能低下はお互いのリスクを上昇させる。そのため、高齢者では若年者以上に低血糖リスクを回避することが重要となる。

高齢者糖尿病の治療向上のための日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会が2016年に発表した「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標(HbA1c値)」(図5)では、ADLや認知機能の状態に応じて、患者の健康状態をカテゴリーⅠ～Ⅲの3段階に分類している。さらに、重症低血糖が危惧される薬剤を使用しているか否かで目標値を分け、使用している場合のみ目標値に下限が示されている。インスリンやスルホニル尿素(SU)薬、グリニド薬など重症低血糖が危惧される薬剤を使用している場合、カテゴリーⅠ(健康)の場合7.5%未満、ただし75歳以上であれば8.0%未満、カテゴリーⅡ(軽度の障害)の場合8.0%未満、カテゴリーⅢ(介助が必要)の場合8.5%未満とし、各々1%低い値を目標の下限とする。それ以上低いときは低血糖が起きていないか十分に注意する必要がある。

近年は血糖コントロールの指標として、Time-in-Rangeの概念が注目されている。持続グルコース測定(CGM)による評価で、適切なグルコース値の範囲に収まっている時間の割合を示すもので、同時に高血糖や低血糖になっている時間の割合も示すことができる。低血糖の時間をできるだけ短くすることは特に高齢者やハイリスクの患者において重要で⁸⁾、若年者より厳しい基準が推奨されている(図6)。

おわりに

高齢者の健康状態は若年世代と比べ個人差が大きい。

健康で活発な高齢者が珍しくない一方で、糖尿病自体が臓器障害に加えて認知機能低下、うつ、ADL低下、サルコペニアなどのリスクを増大させる危険因子となることから、糖尿病患者では加齢による健康状態への影響を考慮する必要性が高い。手段的ADL・基本的ADLと認知機能を評価することがフレイル対策の第一歩となる。

参考文献

- 1) Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001 ; 56(3) : M146-156.
- 2) Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al : Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. J Am Med Dir Assoc. 2020 ; 21(3) : 300-307 e302.
- 3) Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, et al : Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. Diabetes Care. 2007 ; 30(6) : 1507-1512.
- 4) Kim TN, Park MS, Yang SJ, et al : Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). Diabetes Care. 2010 ; 33(7) : 1497-1499.
- 5) Abdulla H, Smith K, Atherton PJ, et al : Role of insulin in the regulation of human skeletal muscle protein synthesis and breakdown: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2016 ; 59(1) : 44-55.
- 6) Sinclair AJ, Abdelhafiz AH, Rodriguez-Manas L. Frailty and sarcopenia - newly emerging and high impact complications of diabetes. J Diabetes Complications. 2017 ; 31(9) : 1465-1473.
- 7) Di Angelantonio E, Bhupathiraju ShN, Wormser D, et al : Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. Lancet. 2016 ; 388(10046) : 776-786.
- 8) Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al : Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019 ; 42(8) : 1593-1603.

1. はじめに

2019年5月16日に政府から認知症施策推進大綱が決定され、認知症への「共生」と「予防」を2本柱とした。新オレンジプランの中にも「予防」という文言は入っていたが、「予防法の研究」ということのみで、多くの研究テーマの中の一つにすぎなかった。今回の大綱では、「予防」がタイトルに出てきたことは画期的であった。その中で、予防への数値目標が示され、2025年までに70歳代の人を6年間で6%認知症になるのを減らすというものであった。6年間で6%ということは、1年間で1%ということであり、なんと低い数値目標かと驚いた。しかし、これに対して、「この数値目標の根拠は乏しい」「認知症になった人が予防できなかった落ちこぼれとしてみられてしまう」「認知症になっても不幸ではないから予防、予防と言わなくても良い」等の反対意見が続出した。その後、厚労省は認知症にならないようにではなく、認知症になるのを遅らせる、認知症の進行を遅らせると認知症予防の定義を変え、70歳の人を10年間で1歳発症を遅らせるという参考値に格下げした。時をほぼ同じくしてWHOが「認知症リスク軽減のためのガイドライン」を報告した。認知症対策は日本だけでなく世界的な大きな課題である。現在3秒に1人の割合で認知症が発症してきていると言われている。できる予防対策に取り組むことは必要不可欠と考える。

まず認知症予防については、概念や議論がかみ合っていないことが課題としてあげられる。公衆衛生学の教科書に予防について、第1次予防が病気の発症予防、第2次予防が病気の早期発見・早期治療、第3次予防が病気の進行防止と定義されている。国家試験にも必須科目である公衆衛生学で予防の問題は多く出題されている。予防という用語は認知症予防のために作られた用語ではなく、すべての病気に対して作られた用語である。認知症だけ予防がけしからんと言ってしまうと、認知症だけ他の病気とは区別して扱うことになる。これは、認知症だけ特別扱いすることであり逆差別につながるのではないかと懸念する。

予防に反対している意見の多くは第1次予防のことを言っていると思われる。そして第1次予防に反対する理由

は科学的根拠(エビデンス)が乏しいことである。著者が認知症医療、研究に着手した1980年代には「認知症は治らない病気だから予防なんかできるはずはない。」と100%修正可能な要因はないと考えられ、それが長く続いてきた。しかし、2017年に出されたLancetの総説では認知症の危険因子のうち約35%は修正可能な要因であると述べられた(図1)¹⁾。これはメタ解析を行ったエビデンスレベルの高いもののみしかとり上げていない。今後、さらに追加され、修正可能な要因が修正不可能な要因を上回るものと期待している。この論文の中で示されている特記すべき点のひとつは難聴が9%と最も高いリスクとして位置付けられていることである。ふたつ目はリスクが年代別に異なる点である。肥満は中年期ではリスクになっているが、老年期ではリスクになっていない。すべての年代で一様にリスク管理をアドバイスしてはいけないということを示唆している。Framingham heart studyでは血管危険因子への介入により、血管性認知症が半減したことが報告されている²⁾。アルツハイマー型認知症の頻度が日本でも増加し影が薄くなっている血管性認知症であるが、決して患者数は減っているわけではないので重要な疾患である。血管性認知症は以前から予防できる認知症として知られており、積極的に認知症予防を行っていくべき疾患であり成果が期待できると思われる。フィンランドで行われた多因子介入による大規模な比較対象試験であるFINGER研究では対照群では介入群に比較して認知症の

認知症予防プログラム

リスクが約1.3倍であったと報告している³⁾。このような大規模臨床試験においても認知症の第1次予防の科学的根拠が示されてきている。

2. とっとり方式認知症予防プログラム

我々の研究グループは平成16年から鳥取県琴浦町で認知症予防の取り組みを行ってきた。65歳以上の介護保険を受けていない高齢者を対象に地域の公民館や集会所に集まって頂き、もの忘れ相談プログラム(MSP、日本光電社製)を用いて認知機能のスクリーニング検査を行い、軽度認知障害(MCI)レベルの方を発見し、認知症予防教室へ参加をお勧めする。認知症レベルの方には、医療機関を紹介し認知症の早期発見・早期治療につなげる。認知症予防教室では運動、知的活動、コミュニケーションを3つ柱として週1回2時

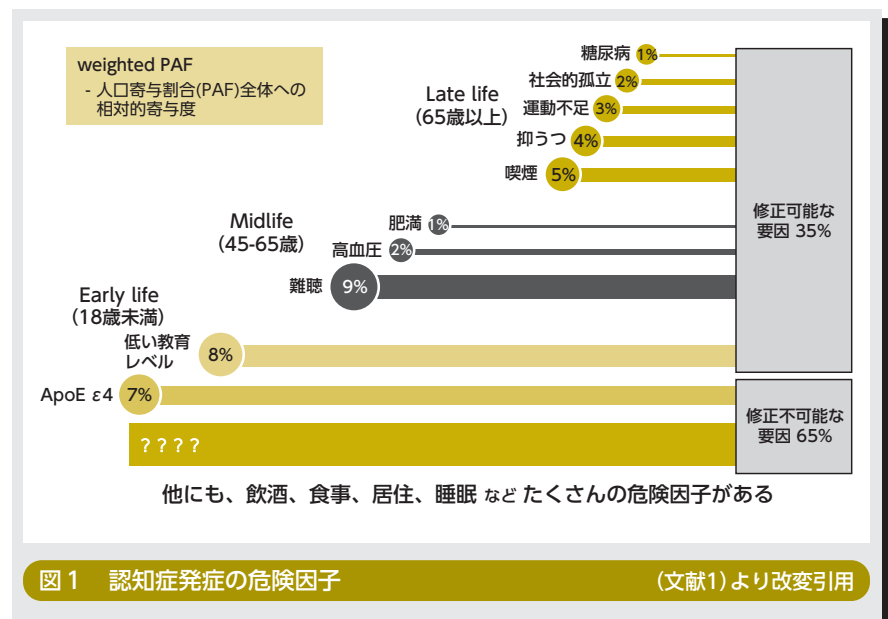


図1 認知症発症の危険因子

(文献1)より改変引用

浦上 克哉

うらかみ かつや/1988年鳥取大学大学院博士課程修了、1996年鳥取大学脳神経内科講師、2001年鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座教授、2016年北翔大学客員教授(併任)。日本認知症予防学会理事長、日本老年精神医学会理事、認知症予防専門医。認知症予防学の確立に向けて取り組んでいる。認知症早期発見のためのタッチパネル式コンピューター機器「物忘れ相談プログラム」(TDASプログラム)の開発および特許取得、アロマの香りによる認知症予防効果の研究、「NHKスペシャル」「NHKキャンペーン」「Eテレきょうの健康」、「たけしの家庭の医学」「主治医が見つかる診療所」等テレビ番組にも多数出演し、幅広く精力的に啓発活動を行っている。



間程度を3か月間を1クールで行う。この取り組みは、迅速に町中全域へと広がり、継続して行われている。とても高い評価を頂き全国の市町村や海外からも多く視察に来られている。

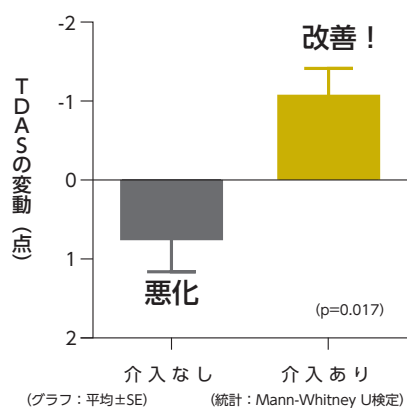
この認知症予防の取り組みでエビデンスを得ようということで鳥取県と日本財団から研究費を頂き、鳥取県伯耆町において行った研究が「とっとり方式認知症予防プログラムの開発研究」である。軽度認知障害(MCI)を対象とした予防介入により、介入群は非介入群に比較して認知機能の有意な改善を認めた(図2)⁴⁾。認知機能評価にTouch panel type dementia assessment scale(TDAS)⁵⁾を用いており認知機能

評価のための専門家が得られない状況でも行うことができ、社会実装の視点からどこでも簡単に実施可能な方法と言える。認知機能の改善に加えて、身体機能においても上肢および下肢の筋力、柔軟性に有意な改善がみられた(図3)⁴⁾。

3. 今後の展望

共生社会の実現のためにも予防は必要と考える。地域において若者は減り高齢者が増えている。この高齢者がどんどん認知症になっていけば認知症の人のパートナーや支える人がいなくなってしまう。地域包括ケアにおいても元気な高齢者を増やそうと言っているが、認知症は高齢者の健康を害する頻度の高い病気であり、その予防は極めて重要である。また、共生というのは社会づくりであり、予防は医療、介護的アプローチである。共生と予防は対立するものではなく並走すべきものと考ええる。もう一つの重要課題は、間違った予防法や不確かな情報が氾濫していることである。効果のない予防法やサプリメントの蔓延を制御するためにも、予防に否定的になるのではなく科学的根拠のある認知症予防を推進していく努力をすべきと考える。

とっとり方式認知症予防プログラムの実施により認知機能が改善！



【TDAS】

世界的に有用性が評価されている認知症評価スケール(ADAS)を一部改変し、タッチパネル化したプログラム。
鳥取大学医学部 浦上 克哉 教授が開発されたもので、簡易認知機能スクリーニング法「もの忘れ相談プログラム」と併せて、全国の関係機関で広く活用されている。



(日本光電工業株式会社HPより引用)

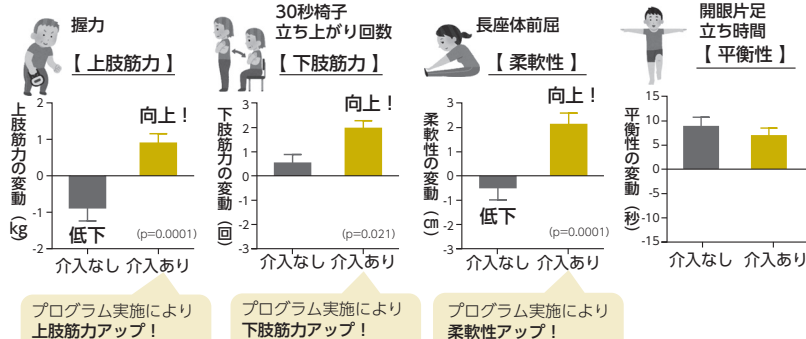
介入なし：介入していない期間の検査結果を使用
・前半介入群 → (終了時検査 - 中間検査) の結果
・後半介入群 → (中間検査 - 開始前検査) の結果

介入あり：介入した期間の検査結果を使用
・前半介入群 → (中間検査 - 開始前検査) の結果
・後半介入群 → (終了時検査 - 中間検査) の結果

図2 認知機能(TDAS)の解析結果

(文献4)より改変引用

とっとり方式認知症予防プログラムの実施により身体機能が向上！



プログラム実施により
上肢筋力アップ！

プログラム実施により
下肢筋力アップ！

プログラム実施により
柔軟性アップ！

(グラフ：平均±SE) (統計：Unpaired-t検定、Mann-Whitney U検定)

介入なし：介入していない期間の検査結果を使用
・後半介入群 → (中間検査 - 開始前検査) の結果

介入あり：介入した期間の検査結果を使用
・前半介入群 → (中間検査 - 開始前検査) の結果
・後半介入群 → (終了時検査 - 中間検査) の結果

図3 身体機能の解析結果

(文献4)より改変引用

参考文献

- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al : Dementia prevention, intervention, and care. Lancet. 2017; 390(10113): 2673-2734.
- Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, et al: Incidence of dementia over three decades in the Framingham heart study. N Engl J Med. 2016; 374(6): 523-532.
- Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al : A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomized controlled trial. Lancet. 2015; 385(9984): 2255-2263.
- Kouzuki M, Kato T, Urakami K, et al: A program of exercise, brain training, and lecture to prevent cognitive decline. Ann Clin Transl Neurol. 2020;7(3):318-328.
- Inoue M, Jimbo D, Taniguchi M, Urakami K. Touch Panel-type Dementia Assessment Scale: a new computer-based rating scale for Alzheimer's disease. Psychogeriatrics. 2011; 11(1): 28-33.

超高齢の心房細動例に対する低用量エドキサバン

Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation.

Okumura K, Akao M, Yoshida T, et al: N Engl J Med. 2020;383(18):1735-1745.

■目的

出血リスクの高い超高齢の非弁膜症性心房細動(NVAF)例に対する低用量エドキサバン(15mg/日)の有効性と安全性を明らかにする。

■方法

80歳以上、CHADS₂スコア $\geq$ 2点で、脳卒中予防の適応として承認されていない臨床背景(クレアチニン・クリアランス15~30mL/分、出血既往、体重 $\leq$ 45kg、NSAID・抗血小板薬服用)を1つ以上持つNVAF例を、エドキサバン15mg 1日1回投与群とプラセボ群に無作為に割り付けた(ELDER-CARE-AF試験)。

■対象

984例(平均86.6歳、 >85 歳54.6%、男性42.6%、発作性心房細動47.1%、体重50.6kg、CHADS₂スコア3.1、クレアチニン・クリアランス36.3mL/分、認知症16.3%、フレイル40.9%、抗凝固療法の既往43.0%)の内訳はエドキサバン群、プラセボ群とも492例。

■主要転帰

有効性は脳卒中または全身性塞栓症、安全性は重大な出血。ITT解析。

■結果

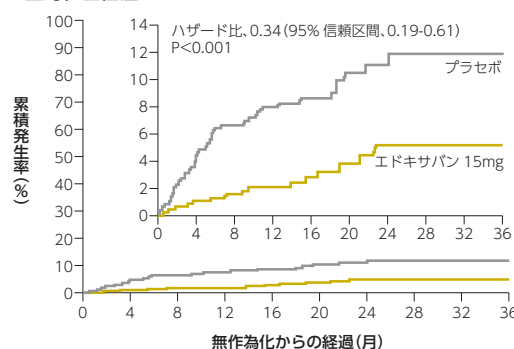
466日間(中央値)の追跡で、有効性の主要転帰はエドキサバン群(2.3%/人・年)の方がプラセボ群(6.7%/人・年)より有意に少なかった(ハザード比

0.34、95%信頼区間0.19-0.61)(図)。脳卒中(0.30、0.16-0.57)についても同様の結果であった。重大な出血は3.3対1.8%/人・年と有意な差はなかった(1.87、0.90-3.89)(図)。頭蓋内出血には差はなかったが(0.50、0.09-2.72)、消化管出血はエドキサバン群で多かった(2.85、1.03-7.88)。

■結論

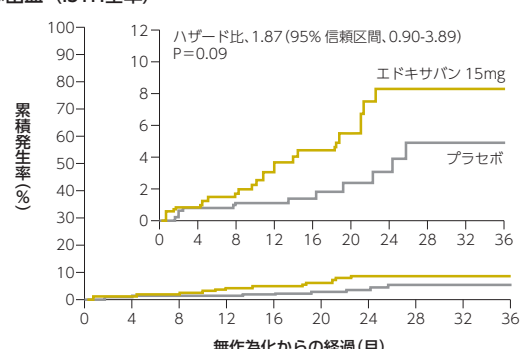
出血リスクが高く標準用量の経口抗凝固薬が投与しにくい超高齢の日本人NVAF例において、低用量エドキサバン(15mg/日)は重大な出血を増やすことなく脳卒中・全身性塞栓症を有意に抑制した。

A: 脳卒中、全身性塞栓症



対象数	エドキサバン 15mg	プラセボ
492	451	394
492	439	388
	323	314
	238	237
	163	170
	116	120
	71	74
	30	32
	7	6

B: 重大な出血 (ISTH基準)



対象数	エドキサバン 15mg	プラセボ
492	452	391
490	451	398
	314	322
	231	243
	158	173
	107	122
	64	74
	28	33
	7	7

図 主要転帰の累積発生率

解説

NVAF例の血栓塞栓症抑制に直接型経口抗凝固薬(DOAC)が安全かつ有効であることは周知の事実となっている。しかし超高齢で出血リスクの高い例には、安全性の高い(ワルファリンに比べて)DOACですら投与が控えられる傾向にある。本研究では、通常用量のDOACを投与しがたい、高齢(平均86歳)で塞栓症リスク(CHADS₂3.1)・出血リスクともに高いNVAF例において、エドキサバン15mg/日が有効かつ安全であることが示された。この様な例に対するDOAC投与の選択肢が増えることは結構なことであるが、我が国においてエドキサバン15mg/日は未承認の用量であることに注意。

左室駆出分画の低下した心不全例に対する ベルイシグアト (Vericiguat)

Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction.

Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al: N Engl J Med. 2020;382(20):1883-1893.

■目的

可溶性グアニリール・シクラーゼの刺激薬の経口投与が、左室収縮機能が低下した心不全例の予後を改善するかを検討する。

■方法

18歳以上の慢性心不全(左室駆出分画<45%、NYHA心機能分類クラスⅡ～Ⅳ)をベルイシグアト(2.5mgから10mg 1日1回まで漸増)とプラセボ群に無作為に割り付けた第3相二重盲検比較試験(VICTORIA試験)。両群ともガイドラインに則った薬物治療を行った。

■対象

5,050例(平均67.3歳、男性76.1%、左室駆出分画28.9%、NYHAクラスⅢ41.0%)の内訳はベルイシグアト群2,526例、プラセボ群2,524例。

■主要転帰

心血管死または心不全による入院(初回)。ITT解析。

■結果

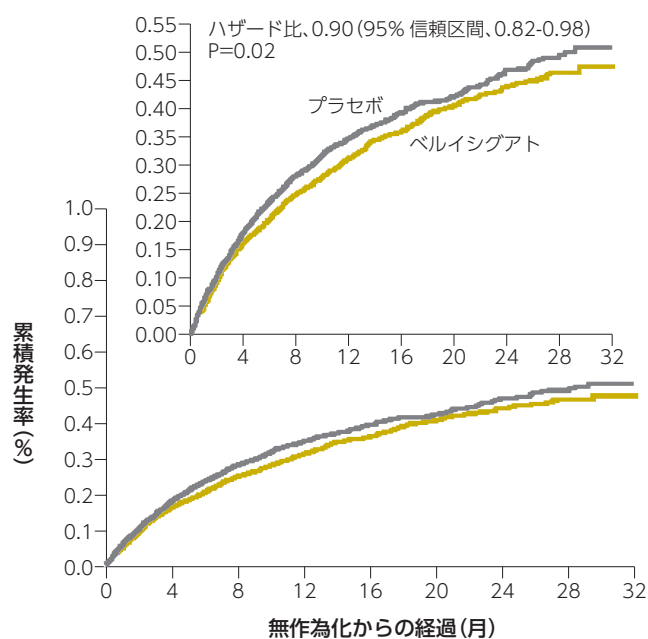
10.8か月(中央値)の追跡期間中、試験薬の中断はベルイシグアト群610例、プラセボ群565例。主要転帰はベルイシグアト群(33.6/100人年)の方がプラセボ群(37.8)より有意に少なかった(ハザード比0.90、95%信頼区間0.82-0.98)(図)。この差は心不全による入院の抑制(27.4対29.6/100人年)によるもので、心血管死には差はなかった。副

作用として有症候性血圧低下(9.1対7.9%)、失神(4.0対3.5%)がベルイシグアト群で多い傾向にあったが、有意な差とはならなかった。ベルイシグアト群でヘモグロビンの低下が多かつ

た。

■結論

左室収縮不全による心不全例では、プラセボに比べベルイシグアトは心血管死または心不全増悪を抑制した。



対象数

プラセボ	2524	2053	1555	1097	772	559	324	110	0
ベルイシグアト	2526	2099	1621	1154	826	577	348	125	1

図 主要転帰の累積発生率

解説

サイクリックGMPはセカンド・メッセンジャーとして、心血管系や神経液性因子に保護的に作用する。ベルイシグアトは細胞内の可溶性グアニリール・シクラーゼを活性化しサイクリックGMPを増やすが、長期投与による耐性を生じない。サクビトリル・バルサルタンが心不全例の心血管イベントを抑制する作用機序の一つに、サクビトリルによるNa利尿ペプチド増加からのサイクリックGMP増加がある。これまで細胞内サイクリックAMPを増やす薬剤は、心機能を改善するものの生命予後には悪影響を及ぼすため、多くの薬剤の開発が断念された。本研究の結果から、サイクリックGMPを増やす本剤の効果が期待されるが、左室収縮不全を伴わない心不全例に対して効果があるかは不明である(現在、試験が進行中との事。なおサクビトリル・バルサルタンは左室収縮不全を伴わない心不全には有効ではなかった)。

プログラム医療機器の診療報酬、 中医協で検討開始

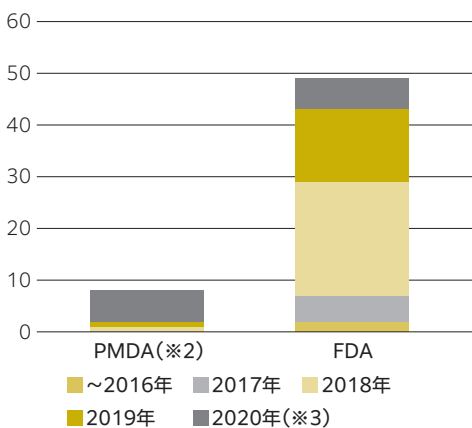
プログラム医療機器の保険償還の在り方を検討

スマートフォンにダウンロードしたアプリケーションを使ったデジタル治療が、国内でも登場している。厚生労働省は昨年12月、ニコチン依存症治療用アプリ「CureApp SC」による禁煙補助療法を、世界で初めて保険適用した。

「世界初の禁煙補助治療が国内で受けられる」というキャッチフレーズは、デジタル治療やAI（人工知能）などを活用した、プログラム医療機器（Software as a Medical Device=SaMD）分野で、日本が先頭に立っているような印象を与える。しかし、昨年10月に開催された政府の規制改革推進会議に出席したベンチャー企業の担当者は、「国内でSaMDラグが発生している」（図）と改善を訴え、薬事承認から保険適用までの問題点を列挙した。

こうした訴えに耳を傾けた政府は今年6月、「規制改革実施計画」を閣議決定。SaMDに特化した審査体制の整備や、医薬品、医療機器とは異なる特性を踏まえた保険償還制度の検討を、正式に厚生労働省に求めた。審査・規制面での見直しは先行して進みつつあり、今後の焦点は、保険償還の在り方の見直しに移ることになる。

図 AI/ML based SaMD（※1）の日米承認品目数の比較



（※1）AI/ML based SaMD：AIやMachine Learningで開発されたSaMDを指す

（※2）PMDAはすべての承認品目を公開しているわけではなく、企業による公開情報に基づき集計

（※3）2020年はCOVID-19関連製品が優先審査対象となっており、通常時と審査スキームが異なる

（出典）2020年10月19日 規制改革推進会議「医療・介護・ワーキンググループ」株式会社 MICIN 桐山氏 提出資料 P 7より引用

製薬企業とベンチャー・海外企業との コラボが進む

国内のSaMDの状況を見ると、先に紹介したニコチン依存症治療用アプリのほか、脳卒中の画像診断を院外の専門医が評価できる画像診断用プログラム「Join」、大腸内視鏡検査でAIがポリープの検出を支援する「EndoBrain」など、診断、治療分野で少しずつ萌芽がみられる。

これらを主に開発するのは、いわゆる医療ベンチャーといわれるスタートアップ企業。ただここ最近では、国内の製薬企業や医療機器メーカーも、医療ベンチャーや海外企業とタッグを組み、SaMDの分野に積極的に進出しており、業種の垣根を超えて、開発が進むことが予想される。

製薬企業の取り組みを見ると、大日本住友製薬が昨年8月、2018年に設立されたベンチャー企業 Save Medical（東京中央区）と、2型糖尿病を対象とした糖尿病管理指導用モバイルアプリの共同開発契約を締結した。共同開発するアプリは、患者に服薬や血圧・血糖値のほか、食事、運動、体重などの情報を入力してもらうことで、アプリが行動変容を促すもの。医師が次の外来まで介入できない空白期間をアプリが埋め、生活習慣の乱れを正し、服薬コンプライアンスを向上させることで、治療効果を高める。両社は、2型糖尿病の「標準治療群」と、標準治療にアプリを上乗せした「併用群」とを比較し、「HbA1cのベースラインからの変化量」を主要評価項目とした、国内第Ⅲ相試験をスタートさせており、2022年度中の薬事承認を目指す。

またアステラス製薬も2019年8月に、米Welldoc社と戦略的提携契約を締結。同じく糖尿病患者を対象とした疾患自己管理支援のため、米Welldoc社が開発、販売する「BlueStar」の国内導入を急ぐ。「BlueStar」は米FDAから2010年に承認を取得済のものだが、アステラス製薬は2024～25年度の事業化を視野に入れていることを明らかにしている。

製品化が進めば、最終的には出口戦略となる保険償還の在り方に注目が集まる。厚労相の諮問機関「中央社会保険医療協議会」も2022年度診療報酬改定に向け、SaMDの評価の考え方を明確化する方向で動き出した。「CureApp SC」の保険適用を審議した中医協総会でも、「デジタルについて、技術力で評価していくのか、あるいは医療材料で評価していくのか、そういった考え方はやはりきちんと今後整理していかないといけない」と声があがっており、2022年度改定ではSaMDの特性を踏まえた保険償還の在り方が示されることになりそう。中医協では、SaMDによる臨床上的有用性のほか、「医療従事者の働き方改革」の視点も入れて審議される。

【関連ホームページ】

● <https://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/kisei/publication/keikaku/210618/keikaku.pdf>