

bios

ビ オ ス

VOL.26-I

2021

MAR.



Chromosome

Contents

- 1 **Interview**
河盛隆造先生に聴く
「インスリン発見100周年にあたって」
- 3 **Perspective**
「10年目の東日本大震災から学んだ
災害時の糖尿病医療」
佐藤 譲
- 7 **Key Word**
「アルジャーノンを用いた出生前治療の可能性」
小林亜希子、萩原正敏
- 9 **EBM Update**
「家族性高コレステロール血症(ヘテロ接合体)に
おけるInclisiran投与の有効性」
「COVID-19入院患者において、スタチン投与が
死亡率の減少に関連する」
中島里佳子、島野 仁
- 11 **B's View**
「薬価中間年改定は全品目の約7割が対象」

河盛隆造先生に聴く

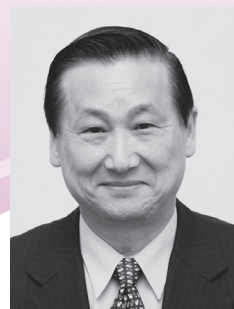
順天堂大学名誉教授

1921年、トロント大学で29歳、整形外科医 F. Bantingと22歳医学生のC. Bestがインスリンを発見し、死に至る病であった1型糖尿病の予後を劇的に改善させた。「トロントの奇跡」とも呼ばれるインスリン発見から今年は

100周年を迎えるが、「インスリン発見100周年講演会」

準備委員の河盛先生に、トロント留学時代の思い出、

糖尿病治療の現状、将来の展望をお伺いした。



河盛隆造 (かわもり りゅうぞう)

1968年大阪大学医学部卒業。1971～1974年トロント大学医学部生理学研究員。1974年より大阪大学第一内科医員、同助手、講師を経て、1994～2008年順天堂大学医学部教授(内科学・代謝内分泌学)。2008年から順天堂大学大学院(文科省事業)スポーツロジックセンター センター長。1994年よりトロント大学医学部教授(生理学)併任。

トロント大学留学時の思い出

インスリンは100年経っても未だに“magic, miracle drug”です。感染症や癌手術など他疾患で入院してきた糖尿病患者さんには、直ちにインスリン頻回注射が施され、血糖応答が正常化し、原疾患治療効果を高めることが実践されています。このように、瞬時の血糖値測定や多彩なインスリン製剤の活用が可能になったのは、実はこの20年に過ぎないのです。私は医師になって直ぐ、1971年にトロント大学に留学しました。その初日、Banting & Best InstituteのBest所長にご挨拶した際、大阪大学での研究内容を聞かれ、開発中の経口インスリン製剤についてお話ししました。「注射の何倍必要なのか?」「50倍は必要です」「今、世界中の畜産業者にお願いしてウシ・ブタの膵をもらい、インスリンを抽出しても足りないのだ。それは貴重なインスリンの無駄遣いだ」と叱責されました。私は若気の至りで、「インスリンは皮下注射しても健康人のように肝に速やかに流入しません。腸から吸収させ肝にインスリンを供給したいのです」と申し上げました。2カ月後のインスリン発見50周年記念シンポジウムのまとめのご講演でBest先生は「この50年間、インスリンという道具が提供されているのに、なぜ多くの患者さんが未だに糖尿病血管障害などに悩まされているのか。より良いインスリン治療をしてほしい。膵臓移植や人工膵臓開発研究を推進してはどうか。経口インスリンも面白い」とおっしゃったのです。スライド係をしていた私はとても感動しました。50年経った今も経口インスリンは、開発研究が種々続いているにもかかわらず、未だ実現しません。しかしインスリンに例えばIFNに用いられたPEGを付けて皮下注し、肝にだけ到達する修飾インスリン製剤も開発されています。さらに、iPS細胞による再生医療が最も期待されているのは、糖尿病での膵再生ですが、

道は遠いようです。私どもは膵β細胞を、膵外分泌腺をリプログラミングする、膵α細胞をβ細胞に変換させる、などの観点からのアプローチで研究しています。それらが実現するまで、1型糖尿病やインスリン分泌が枯渇した2型糖尿病の患者さんでは、緻密なインスリン療法で、食後高血糖を抑え、夜間の低血糖を起こさない血糖応答を維持し続けたいものです。現在の優れた日本の医療環境では、決して難渋することではありませんし、なにより患者さんが自ら規則正しい生活習慣を維持し、頻回注射を緻密にしてくださっているのですから。

トロント大学では、名著「インシュリン物語」の著者、J. Wrenshall先生の熱心なご指導の下で、大量のradioisotopeをtracerとして用い、健康イヌや膵全摘出イヌの門脈内にインスリンやグルカゴンを種々の注入率で注入し、全身臓器でのブドウ糖取り込み率、肝・ブドウ糖放出率などを緻密に分割みで定量化し、これらに及ぼすインスリンやグルカゴンの作用を検討しました。例えば、タンパク食摂取モデルとしてアルギニンを負荷すると、グルカゴン分泌が顕著に刺激されるので、肝・ブドウ糖放出率が高まります。同時にインスリン分泌も高まり、筋・ブドウ糖取り込み率が亢進し、血糖値は変わりなく見えるのです。糖質制限論者の先生方は、「血糖値を上げるのは糖質だけだ、他のものはどれだけ食べても血糖値は上げない!」と喧伝しますが、これは正しくありません。一方、イヌを6時間走らせても低血糖も起こさず、血糖値は全く変化しませんが、体内ではダイナミックな変化が発生します。運動は筋・ブドウ糖取り込み率を高め、インスリン分泌を顕著に抑えます。一方で、そのブドウ糖を補うべくグルカゴン分泌が高まり、肝・ブドウ糖放出率が高まります。糖尿病患者さんでは、積極的に運動療法が勧められていますが、実は慣れない身体活動はグルカゴンの分泌亢進を介して肝・ブドウ糖放出率を高め、血糖値を上昇させているのです。

インスリン発見100周年にあたって

“スポーツロジ”とその成果

このように、スポーツには未だ十分なサイエンスがないのではないかと思います、スポーツを学問にすべく「スポーツロジ」を唱え始め、今、「ヒトで、測れるものは全て正しく測ろう！測れないものは測れるように工夫しよう」をスポーツロジセンターのモットーにして計測しています。種々の新たな発見が相次いでいます。

これらの成果から私は、血糖値は全身での“ブドウ糖のながれ”の結果であること、それを緻密に制御しているのが、インスリンおよびグルカゴン分泌動態であること、健常者では全身臓器が毎日少なくとも500gものブドウ糖を利用して活動していることなどを示してきました。1型糖尿病は内因性インスリン分泌が完全に枯渇していることが、一方2型糖尿病は、肝や筋でのインスリンの働きの低下に加え、インスリン分泌低下が重なって高血糖になっていることが、その病態生理であると理解できました。

健常人の“ブドウ糖のながれ”を再現する

1974年に大阪大学に戻り、Best先生が期待を寄せた人工膵臓を開発しました。静脈から連続的に採取した血液から4分遅れで血糖値を測り、作成したアルゴリズムに則って静脈にインスリンを持続注入するものです。食事摂取の血糖上昇時にも瞬時に十分なインスリンが注入され、正常血糖を数日間維持し、その前後で検討したところ、①経口ブドウ糖負荷時のグルカゴン奇異上昇が改善すること、②アルギニン注入時に観察されたグルカゴン分泌過剰反応が消失すること、③インスリンによる低血糖状況再現時、血糖コントロール不良時に見られたグルカゴン分泌不良が改善すること、を見出しました。「糖尿病は、インスリンとグルカゴンの二つのホルモンの分泌異常が独立して認められる“bi-hormonal disorder”で、この異常は治療で改善しない」(R.Unger)というのが、臨床糖尿病学の常識と捉えられてきましたので、それに異議を唱えてきましたが、ずっと無視されていました。ところが、インクレチン製剤が広く臨床応用され、それによる食後血糖応答改善の主たる作用がグルカゴン分泌抑制による肝・ブドウ糖取り込み率の亢進にあることをも証明しました。すなわち、糖尿病患者において、グルカゴン分泌の過剰がインクレチン治療によっても改善されることが判明したのです。インスリン研究はグルカゴン研究も推し進め、今や膵α細胞とβ

細胞は、bi-directionalに協力し合っていることが判明しました。しかしインスリン分泌低下があると、bi-directional disorder となり、グルカゴンが暴走していたのです。

2型糖尿病では、診断直後から、良好な血糖コントロールを維持し、内因性インスリン分泌を保持することが重要である、と思います。食後血糖応答改善には肝・ブドウ糖処理能の改善が必須で、具体的には、内因性インスリン分泌を高め、グルカゴン分泌を抑制する、腸管からのブドウ糖の流入を緩徐にすることにより、肝に流入するブドウ糖、インスリン、グルカゴンのカクテルの比率を健常人に近似した状況にすることが、肝・ブドウ糖処理能を高め、食後血糖応答すら改善するのです。

糖尿病治療薬の選択・併用

糖尿病がご専門でない先生方から、「SU薬が効かない、もうインスリンが必要だ」として、専門医に紹介されるケースが多いのですが、その段階では内因性インスリン分泌の回復が難しく、残念ながらインスリンが“敗戦処理投手”になっている例、2型糖尿病でインスリン療法から離脱できない例が本邦で100万人以上にもなっています。

日本では、メトホルミンとDPP-4阻害薬の配合剤が多く使われますが、この両剤はお互いに助っ人同士となり、血糖応答改善をもたらします。内因性インスリン分泌が過少であれば、グリニド、SU薬を追加するケースが多くなりました。患者さんの病態は様々です。これら以外の薬剤も適切に選択、併用すれば、「1+1を3、4にする」効果が発揮されるように、今までより、より早く手を打っていききたいものです。

コロナ禍での糖尿病診療の留意点

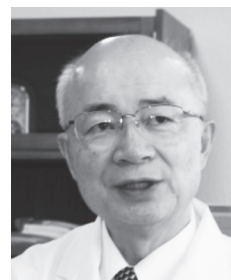
受診控えが増え、電話再診が多くなりました。外出控えや在宅勤務で運動量が減り、コロナ禍でのストレスを紛らわそうと食べ過ぎて、糖尿病が悪化しているケースが多いです。私は「普段お仕事が忙しいからできなかったこと、例えば食事をゆっくりと楽しみ、食後に家の周りを速足で歩いてみたりしましょう」と提案しています。実践してくださっている患者さんは本当に良くなります。最近、産業医の先生が健診結果を見て、数値が悪化しても治療を受けていない方を呼び出し、医療機関に紹介するケースが増えました。「COVID-19にかかった際、血糖値が高いと重症化しやすい」と諭すと、速やかによくして欲しい、と外来でのインスリン療法も受け入れてくれ、すぐ良くなる例が多いです。「コロナ禍、禍、転じて福となす」べきですね。

10年目の東日本大震災から学んだ 災害時の糖尿病医療

佐藤 譲

東北医科薬科大学若林病院名誉院長、糖尿病内科部長

さとう じょう/1972年東北大学医学部卒業。1981年アメリカ国立保健研究所(NIH)。2003年岩手医科大学糖尿病代謝内科教授。2013年NTT東日本東北病院院長。2016年東北医科薬科大学若林病院院長。2018年同、名誉院長。日本糖尿病学会「東日本大震災からみた災害時の糖尿病医療体制構築のための調査研究班」委員長を担当。



はじめに

2011年3月11日14時46分に発生し、未曾有の大災害となった東日本大震災から10年になる。日本糖尿病学会は発災後に「東日本大震災からみた災害時の糖尿病医療体制構築のための調査研究班」を発足させ、糖尿病患者や糖尿病医療者を対象に、糖尿病に関して発災後に何が起きて、何に困ったか、何が必要だったかなどについて震災アンケート調査を実施した。これらに基づいて「糖尿病医療者のための災害時糖尿病診療マニュアル¹⁾」(図1)を出版した。自然災害は世界中で常に発生しており、日本からの有益な情報を海外でも役立てていただくために、英文のダイジェスト版も発刊した²⁾³⁾。

本稿では、この調査結果やその後の報告などに基づい

て、糖尿病医療に関する災害時の対応や備えについて、以下の項目ごとに紹介したい。

血糖コントロール

全体では震災の前後で糖尿病患者のHbA1cに大きな変化はなかったが、治療中断による悪化例や肥満者では食事量の減少や運動量の増加による血糖改善例もあった。

小川らによる陸前高田市の病院における調査では、震災後に糖尿病患者のHbA1cや血圧が有意に悪化した。津波の直接の被災者では、直接の被災のない患者に比較して悪化の程度が大きく、多変量解析では津波の被災が独立したHbA1cの悪化要因であり、血圧については女性が独立した因子であった⁴⁾。

空腹時血中C-ペプチドと震災後のHbA1cとの関連では、治療中断がなくても空腹時血中C-ペプチドが低値の患者ほど震災後にHbA1cが悪化した⁵⁾。内因性インスリン産生が低い患者では、震災のストレスによるインスリン抵抗性増大への代償性インスリン分泌が不十分なためにHbA1cの悪化例が多かったことが推測された。

これらのことから、災害時には1型糖尿病や、2型糖尿病でもインスリン低分泌のやせ型やインスリン治療中の患者では重点的なケアが必要である。

食事療法

食料の備蓄については、多くの病院は一人当たり1日1,000~1,600 kcal、2~3日分の食料と水を備蓄していた。しかし、食材の備蓄はあっても、水道、電気、ガスが使



図1 糖尿病医療者のための災害時糖尿病診療マニュアル 日本糖尿病学会 編・著 文光堂

用できないため、調理が困難な施設も多く、患者に通常の献立を提供できたのは2〜3週間後であった。このような状況下で有用な食材は水を加えるだけで食べられるアルファ米や缶詰類であった。高層の病院ではエレベーターを使用できない停電下での食品の運搬を容易にするために、各階の病棟ごとに備蓄していた病院もあった。

避難所への支援食糧は、おにぎり、菓子パン、カップ麺など糖質中心の食事が多く、乳製品、魚・肉類、野菜、果物が少なかった。糖質の過剰摂取にならないように基礎カーボカウントの患者教育の必要性が指摘された。

下水道が詰まった避難所ではカップ麺の汁を捨てられないために、汁を全量摂取して塩分が過剰になり、さらに震災のストレスも加わり血圧が上昇したことも報告された。避難所では糖質と塩分の過剰摂取への注意が必要である。

運動療法

震災後に避難所における運動不足や車中泊による長時間不動のために深部静脈血栓症（エコノミークラス症候群）や肺塞栓症の発症が報告された。

深部静脈血栓症の危険因子は、女性、車中泊、睡眠導入剤の使用、足外傷、水・食料不足、トイレ不足のため夜間トイレに行かない（長時間不動）などである。

予防は上記の危険因子を減らすこと、弾性ストッキングの使用、簡易ベッドの利用などである。避難所の床に布団を敷いた状態では冬は寒く、起き上がる回数も少なくなるため、最近では避難所における段ボール製簡易ベッドが普及してきている。

治療は専門医紹介、早期の弾性ストッキング使用や抗凝固療法である。

予防の運動が大切であり、爪先または踵の上げ下げ、ふくらはぎのマッサージ、下肢のレジスタンストレーニング、スクワット、全身のストレッチング、歩数増加、その場足踏み、ラジオ体操などが勧められる。

薬物療法

糖尿病患者の60〜70%が治療薬を備蓄し、持ち出す準備をしていたが、実際に持ち出せた人は約50%であった。

一般的な緊急持ち出し品に加えて、1〜2週間余分に備蓄した糖尿病治療薬やインスリン注射用機器をお薬マイバッグに入れるなど、持ち出しの準備が必要である。コロナ禍の中ではマスクや手指消毒液も必須である。

震災後に糖尿病治療薬が不足した患者は臨時的診療所を受診し、全国から災害派遣された多彩な分野の医師が対応された。お薬手帳を持っていた患者（約30%）や薬剤名を記憶していた患者（約15%）、現物持参の患者（約10%）、その他（約5%）など（計約60%）には必要な薬物を容易に処方できたが、経口糖尿病薬やインスリンの薬剤名が不明のため処方に困った事例が約40%もあった。お薬手帳と薬剤名の記憶の重要性が改めて示された。

一方、緊急避難時に携帯したもので最も多かったのは携帯電話（85%）であった（図2）。現代では命の次に大切なものは携帯電話であった。これらの経験をもとに携帯電話とお薬手帳を合わせた電子お薬手帳が普及しつつある。電子お薬手帳とは、処方箋に付いているQRコードを携帯電話のQRコードスキャナーで読み取り保存するものである（図2）。

薬物の分散保存も大切である。震災にいつ遭遇するか予想できない。重要な薬剤、特にインスリンなどは家庭のみならず職場などにも保存がすることが勧められる。インスリン依存状態の1型糖尿病患者は常に携帯することが大切である。

調査時の10年前には医療機関での糖尿病治療薬の備蓄は十分でなく、また、医師会、薬剤師会、行政と薬物供給対策を行っていた医療機関は20%に過ぎなかった。

携帯電話	85%
金銭類	81%
糖尿病治療薬など	65%
水や食料	45%
衣類	38%

携帯電話 + お薬手帳 = 電子お薬手帳
携帯電話のカメラ機能を利用して
QRコードから処方箋内容を取り込む

図2 糖尿病患者が緊急避難したときの所持品

ライフラインと医療情報

衛星電話：

震災によって通信中継基地が被災し固定電話や携帯電話による通信網は遮断された。津波被災地の沿岸の病院と内陸の災害対策本部との通信は途絶え、病院のインスリン不足の情報が災害対策本部に届かなかった例があり、災害時に使用できる衛星電話の必要性が指摘された。

自家発電機：

直接の被害がなくても震災による停電のために病院や院外薬局の電子カルテが使用できず、診療や処方に支障きたしたことから自家発電機の必要性が認識された。

電子カルテのバックアップ：

宮城県沿岸の石巻市立病院と内陸の山形市立病院済生館は東日本大震災前に電子カルテをお互いにバックアップしていたため、津波被害で失われた石巻市立病院の医療情報を後に復活できたことが報告されている。

岩手県周産期医療情報連携ネットワーク(いーはとーぶ)は岩手県内の病院、診療所や市町村をインターネットで結び妊娠・出産・子育てを支援するシステムであるが、津波で被災した沿岸の医療機関の情報が内陸のサーバーに残されていたために、妊婦情報を継続使用できて無事出産できた例が報告された。

震災の経験をもとに、宮城県では宮城県医師会、東北大

学、宮城県などによってみやぎ医療福祉情報ネットワーク(MMWIN)が整備された。病院、診療所、薬局、介護福祉施設などの医療情報を患者の同意のもとにデータセンターに保存して共有するシステムで、災害時のみならず平常時の診療にも利用されている(図3)。

近い将来発生が予測されている南海トラフ巨大地震に備えた電子カルテ情報のバックアップが進んでいる。

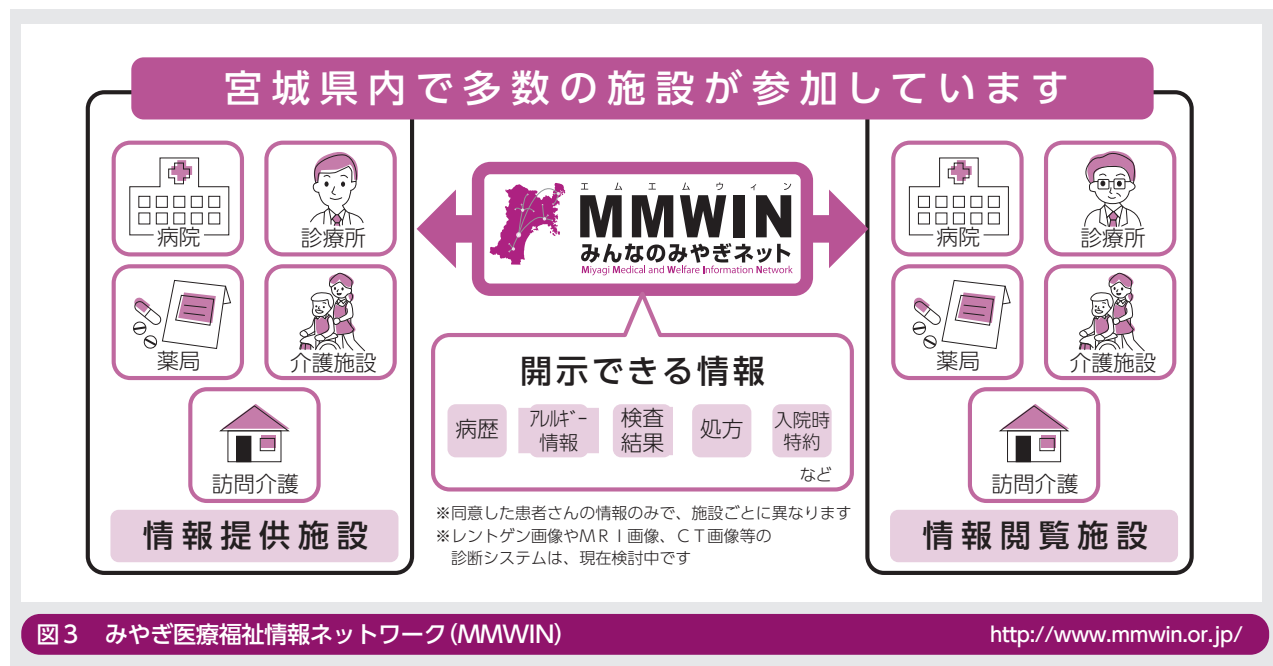
患者支援と患者教育

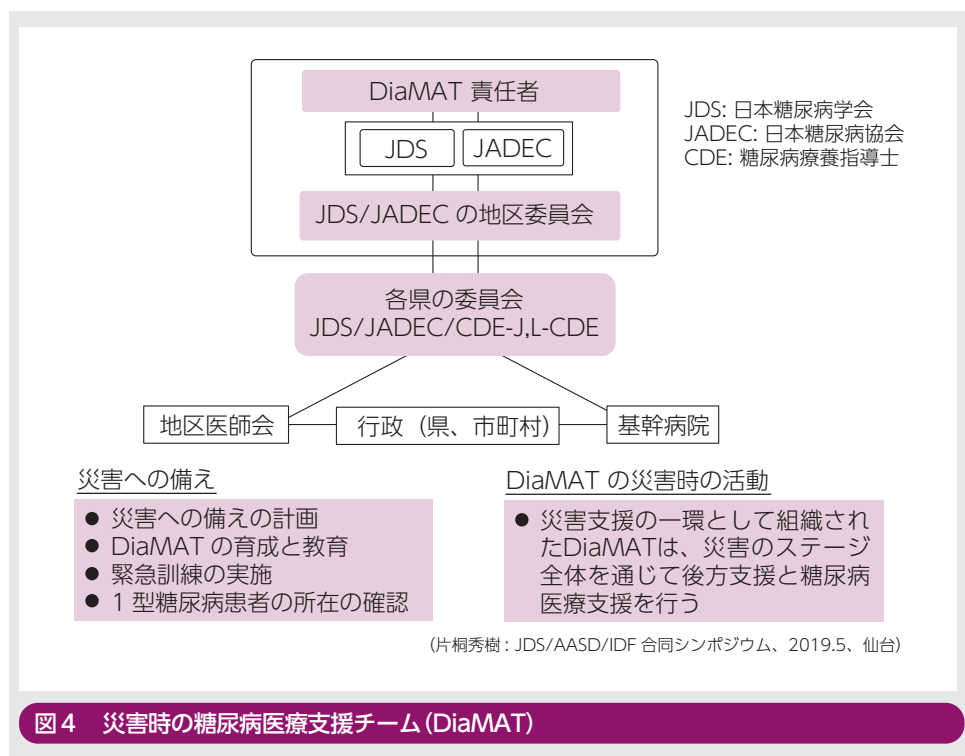
DiaMAT：

東日本大震災後の超急性期、急性期には各地から災害医療支援チーム(DMAT: Disaster Medical Assistance Team)が被災地に駆けつけ、救急医療に活躍された。急性期～亜急性期には、医師、看護師、薬剤師などの糖尿病チームによる糖尿病に特化した巡回診療などの医療支援も自然発生的に行われた。日本糖尿病学会や日本糖尿病協会ではこのような医療チームを糖尿病医療支援チーム(DiaMAT: Diabetes Medical Assistance Team)(ダイアマット)と名付け、災害に備えて医療圏ごとに編成し、発災時には速やかに出動する体制整備を勧めている(図4)。

患者教育：

災害に備えた糖尿病患者教育に関する看護師へのアンケート調査では、教育内容として治療中断の防止、低血糖への注意などが多く、シックディへの対応や避難袋の準





備、深部静脈血栓症予防などに関する内容は比較的少なく、患者側からの回答でも同様の傾向であった。前述した食事療法、運動療法、薬物療法などに関する教育が大切である。

患者力の養成：

糖尿病患者教育で最も大切なことは「糖尿病患者力」を付けることと思われる。患者力とは被災後に医療支援が到着するまでの約3日間を自力で生き延びる糖尿病自己管理の総合力である。

インスリン4回注射中の1型糖尿病の50代女性の例があった。自宅は津波で流され、手持ちのインスリンは数日分しかなかった。病院や薬局も津波被害を受け、インスリン入手先の情報もなかった。彼女は自己判断でインスリン注射（基礎・追加インスリン）の量を半分に節約して注射を継続し、幸いケトアシドーシスを起こさずに、3日後にインスリンを入手できた。このような適切な判断力が患者力である。患者力のもとには自身の糖尿病や合併症の病態に関する正しい理解とそれに基づいた判断力であり、これらに関する教育が大切である。

おわりに

「災害は忘れた頃にやってくる、備えあれば憂いなし」と

いわれる。自然災害の多い日本では災害を忘れるいとまもないが、本稿が備えの一助となれば幸いである。

参考文献

- 1) 日本糖尿病学会(編). 糖尿病医療者のための災害時糖尿病診療マニュアル. 東京：文光堂. 2014.
- 2) Satoh J, Yokono K, Ando R, et al: Diabetes care providers' manual for disaster diabetes care. J Diabetes Investig. 2019 ; 10(4): 1118-1142.
- 3) Satoh J, Yokono K, Ando R, et al: Diabetes care providers' manual for disaster diabetes care. Diabetol Int. 2019 ; 10(3): 153-179.
- 4) Ogawa S, Ishiki M, Nako K, et al: Effects of the Great East Japan Earthquake and huge tsunami on glycaemic control and blood pressure in patients with diabetes mellitus. BMJ Open. 2012 ; 2(2): e000830.
- 5) Tanaka M, Imai J, Satoh M, et al: Glycemic control in diabetic patients with impaired endogenous insulin secretory capacity is vulnerable after a natural disaster: study of Great East Japan Earthquake. Diabetes Care. 2014 ; 37(10): e212-3.

1. はじめに

ダウン症(21トリソミー)は約1000人に1人の確率で発生する最も多い染色体異常であり、知的障害や先天性心疾患など様々な合併症を伴う。ダウン症は体細胞の21番染色体が1本多く計3本あることにより過剰な遺伝子の働きにより引き起こされる。出生前診断が可能であるものの、その治療法はまだないのが現状である。本稿では、我々が見出したダウン症の出生前治療の可能性を示す「アルジャーノン」についての知見を紹介したい。

2. ダウン症における神経新生の低下

脳形成期には大脳皮質に存在する神経幹細胞が分裂・増殖し、生み出された神経前駆細胞が分化・成熟しながら

移動して脳の層構造を形成する(図右)。ところが、ダウン症モデルマウスやダウン症由来iPS細胞を用いた研究によりダウン症神経幹細胞の増殖の低下が報告されている¹⁾²⁾。神経幹細胞は神経細胞の供給源であることから、ダウン症では神経幹細胞の増殖低下により生み出される神経細胞数の減少が脳構造の発達不全の原因の一つであると考えられる³⁾(図左)。

3. 神経幹細胞の増殖を促すアルジャーノンの発見

そこで我々はダウン症で低下している神経幹細胞の増殖を促進する化合物の取得を目的にスクリーニングを行った結果、神経幹細胞の増殖を促進し神経新生を促す物質アルジャーノン(altered generation of neuron; ALGERNON)を取得した⁴⁾。アルジャーノンはダウン症で過剰に発現し

ていることが明らかになっている21番染色体遺伝子産物DYRK1A(Dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A)⁵⁾のキナーゼ活性を阻害し、細胞周期を促進する活性を有していた。実際にダウン症iPS細胞由来神経幹細胞をアルジャーノン処理すると、低下していた増殖が相補され

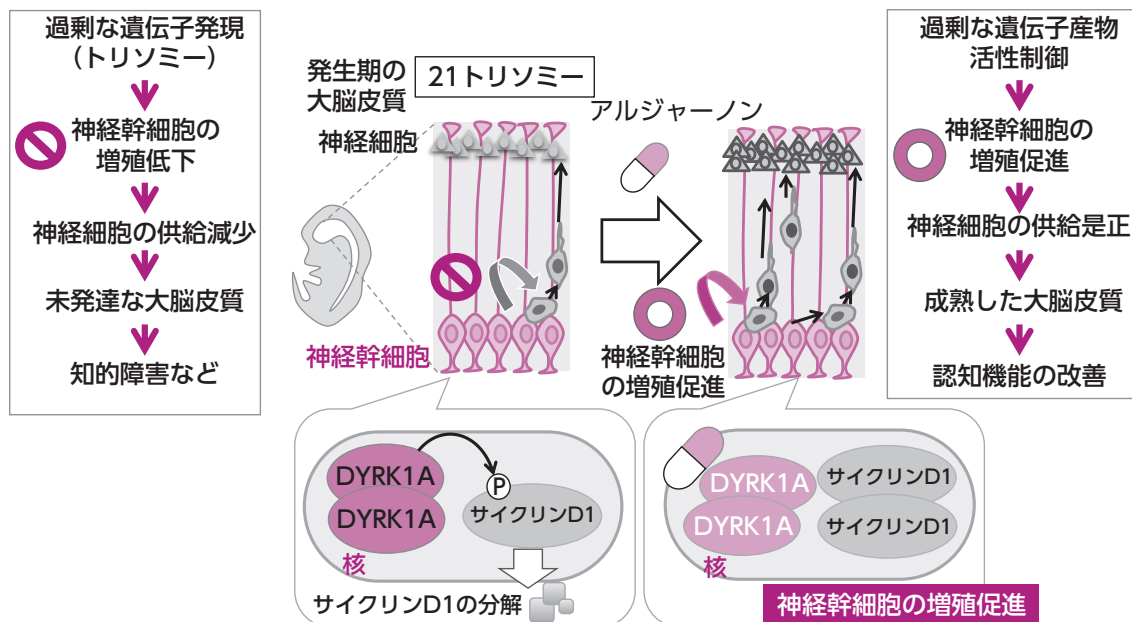


図 神経新生の低下が脳形成に及ぼす影響とアルジャーノン

脳発生期の脳形成期の大脳皮質模式図。神経幹細胞から生み出された神経前駆細胞が分化成熟しながら移動して神経細胞層を形成する。ダウン症では神経幹細胞の増殖が低下しており、神経細胞の供給が減少し大脳皮質形成不全につながる(左)。アルジャーノンはヒト21番染色体遺伝子産物DYRK1Aの活性を抑制し、神経幹細胞の増殖を促す。脳形成時期である胎生期での投与により神経幹細胞から生み出される神経細胞数を是正することにより脳形成・脳機能を改善する(右)。

こばやし あきこ/2000年東京大学薬学部卒業。2005年東京大学薬学系研究科博士課程修了(薬学博士)。筑波大学大学院基礎医学系を経て2007-2012年コールドスプリングハーバー研究所博士研究員。2012年から現教室で特定助教。2015年より現職。従来薬剤治療が困難であった疾患に対する治療薬候補物質の研究を進めている。
<https://www.youtube.com/watch?v=DIDe8bGMzg8&feature=youtu.be>

萩原正敏(はぎわら まさとし)

京都大学大学院医学研究科形態形成機構学教室教授



た。またアルジャーノンをマウスに投与すると、神経幹細胞の増殖を促すことが確認された⁴⁾。

4. アルジャーノンによる出生前治療の可能性

それではアルジャーノンはダウン症マウスの脳発達異常を改善できるだろうか？ダウン症における神経幹細胞の増殖低下は出生前の脳発生時期より起きている。そこで脳発生時期のダウン症マウスを治療するため、妊娠母マウスにアルジャーノンを投与したところ、ダウン症マウス仔の脳皮質の形成異常および生まれてきたダウン症マウスの低下した学習行動が改善された⁴⁾。このことは、胎児期にアルジャーノンを投与して神経幹細胞の増殖を促すことにより、神経幹細胞の増殖低下により引き起こされる脳構造の異常を改善できる可能性を提示している(図)。

5. アルジャーノンの将来的展望

21番染色体上のどの遺伝子がダウン症の症状を引き起こすのかを特定できれば、その過剰な遺伝子産物のみをブロックする薬剤開発が可能となると考えられる。アルジャーノンは、21番染

色体上の遺伝子産物の一つであるDYRK1Aを阻害することで、ダウン症で低下している神経幹細胞の増殖を促進すること、脳発達期にDYRK1A活性を制御することで、ダウン症の脳構造の形成異常が改善される可能性を提示した。現在のところ妊産婦への投与は安全性の確保など実用化には時間が必要であるが、現在までに我々は脳移行性がよく体内動態のより良いアルジャーノン2を取得している⁶⁾。アルジャーノンやアルジャーノン2は神経幹細胞の増殖を促進することを我々は示したが⁴⁾⁶⁾、神経幹細胞は脳形成期だけでなく成体(大人)にも存在する⁷⁾ため、神経新生の関与が示唆されている学習・認知分野⁸⁾やうつ症状⁹⁾、神経細胞が脱落する神経変性疾患(パーキンソン病など)など他の疾患への適用が期待される。さらに興味深いことにDYRK1A阻害により神経幹細胞だけでなく膵β細胞の増殖促進も報告されていることから¹⁰⁾¹¹⁾、糖尿病などへの適用も広く視野に入れた将来的展望が期待されるであろう。

参考文献

- 1) Chakrabarti L, Galdzicki Z, & Haydar TF. Defects in embryonic neurogenesis and initial synapse formation in the forebrain of the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *J neurosci.* 2007; 27(43): 11483-11495.
- 2) Hibaoui Y, Grad I, Letourneau A, et al : Modelling and rescuing neurodevelopmental defect of Down syndrome using induced pluripotent stem cells from monozygotic twins discordant for trisomy21. *EMBO*

molecular medicine 2014; 6(2): 259-277.

- 3) Dierssen M. Down syndrome: the brain in trisomic mode. *Nat Rev Neurosci.* 2012; 13(12):844-858.
- 4) Nakano-Kobayashi A, Awaya T, Kii I, et al : Prenatal neurogenesis induction therapy normalizes brain structure and function in Down syndrome mice. *Proc Natl Acad Sci.* 2017; 114(38): 10268-10273.
- 5) Liu F, Liang Z, Wegiel J, et al : Overexpression of Dyrk1A contributes to neurofibrillary degeneration in Down syndrome. *FASEB J.* 2008; 22(9): 3224-3233.
- 6) Nakano-Kobayashi A, Fukumoto A, Morizane A, et al : Therapeutics potentiating microglial p21-Nrf2 axis can rescue neurodegeneration caused by neuroinflammation. *Science Advances* 2020; Vol. 6, no. 46, eabc1428 DOI: 10.1126/sciadv.abc1428
- 7) Altman J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals?. *Science.* 1962; 135(3509): 1127-1128.
- 8) Cameron HA & Glover LR. Adult neurogenesis: beyond learning and memory. *Annu Rev Psychol.* 2015; 66:53-81.
- 9) Danzer SC. Depression, stress, epilepsy and adult neurogenesis. *Exp Neurol.* 2012; 233(1): 22-32.
- 10) Shen W, Taylor B, Jin Q, et al : Inhibition of DYRK1A and GSK3B induces human b-cell proliferation. *Nat Commun.* 2015; 6 : 8372
- 11) Dirice E, Walpita D, Vetere A, et al : Inhibition of DYRK1A stimulates human b-cell proliferation. *Diabetes.* 2016; 65(6): 1660-71.

家族性高コレステロール血症(ヘテロ接合体)における Inclisiran投与の有効性

Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia.

Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al: N Engl J Med. 2020; 382: 1520-1530.

■背景

家族性高コレステロール血症(FH)はLDL-C値の上昇と早発性のアテローム性心血管疾患のリスク増大を特徴とする。PCSK9モノクローナル抗体製剤はLDL-C値を50%以上減少させるが、2-4週毎の投与を要する。一方、低分子干渉RNA製剤Inclisiranは年2回の投与により、PCSK9の肝臓での合成を阻害するとされている。

■方法

対象は、遺伝的確認またはSimon Broome基準でFHと診断され、エゼチミブ併用の有無にかかわらず、最大許容量のスタチンを投与してもLDL-C値が100 mg/dL以上の患者であった。被験者は、Inclisiran(300 mg)またはプラセボを、第1、90、270、450日に皮下注する群に無作為に割り付けられた。主要エンドポイントは、ベースラインから510日までのLDL-C値の変化率と、ベースラインから90日および540日までのLDL-C値の時間補正した変化率の2つであった。

■結果

482例が登録され、Inclisiran群に242例、プラセボ群には240例が割り付けられた。ベースラインの全体の平均年齢は56歳、47%が男性で、94%が白人であった。冠動脈疾患の既往は25%、糖尿病の既往は10%に認められた。ベースラインで90%がスタチンの

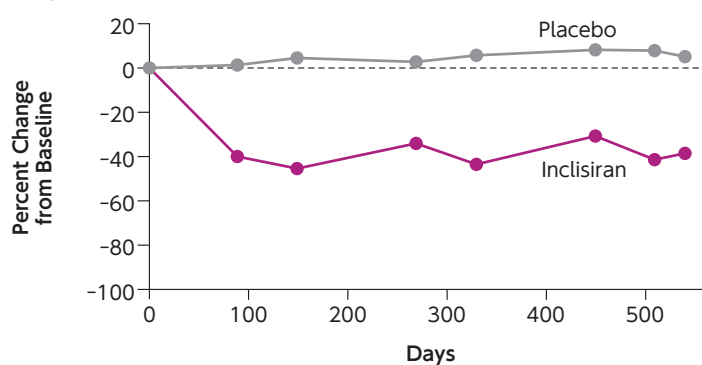
投与を受けており(全体の75%が高強度スタチン)、50%強がエゼチミブを併用していた。LDL-C平均値は153.1 ± 54.0 mg/dLであった。Inclisiran群の91.7%、プラセボ群の96.3%が540日間の試験を完遂した。ベースラインから510日までのLDL-C値の変化率は、Inclisiran群が39.7%低下(95%CI, -43.7 to -35.7)したのに対し、プラセボ群は8.2%増加(95%CI, 4.3 to 12.2)し、群間差は-47.9ポイント(95%CI, -53.5 to -42.3; $p < 0.001$)であった。ま

た、90日と540日のLDL-C値の平均絶対変化率は、Inclisiran群が38.1%低下した(95%CI, -41.1 to -35.1)のに対し、プラセボ群は6.2%増加(95%CI, 3.3 to 9.2)し、群間差は-44.3ポイント(95%CI, -48.5 to -40.1; $p < 0.001$)だった。有害事象は両群間で大きな差はなかった。

■結論

FH(ヘテロ接合体)において、Inclisiran投与はプラセボ群に比べ有意にLDL-C値を低下させることができる。

A Change in LDL Cholesterol Level



No. of Patients

Placebo	240	237	238	235	233	233	229	232
Inclisiran	242	240	239	240	237	237	231	232

図 Inclisiran投与とプラセボ投与によるLDL-C値の変化率の比較

FH(ヘテロ接合体)において、PCSK9を標的とした新規の核酸治療薬Inclisiran投与によりLDL-C値を有意に減少することを示した論文である。FHにおいて、心血管疾患のリスクはLDL-C高値の程度と期間が関与するとされており、診断後直ちに、LDL-C値を低下させる管理を始めるべきである。低分子干渉RNA製剤Inclisiranの大部分は、主なPCSK9産生臓器である肝臓で働くため、FHにおけるLDL-C低下効果は抗PCSK9モノクローナル抗体製剤と同等の効果が期待されている。最大許容量スタチン治療を受けた患者のLDL-C値を、年2回投与でほぼ半減することから、アドヒアランスを改善する可能性がある。

COVID-19入院患者において、スタチン投与が死亡率の減少に関連する

In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19.

Xiao-Jing Zhang, Juan-Juan Qin, Xu Cheng, et al: Cell Metabolism. 2020 ; 32: 176-187.

■背景

スタチンは脂質降下薬であることに加えて、抗炎症効果も知られており、COVID-19の補助療法として期待されている。しかし、スタチンはACE2の発現を増加させることも知られており、SARS-CoV-2ウイルスの侵入が増加するリスクも言われている。

■方法

後ろ向きコホート研究。対象は中国、湖北省の21施設で入院治療を行ったCOVID-19患者とした。Coxモデル、周辺構造モデル、傾向スコアマッチングを用いてCOVID-19患者において、スタチン使用者が非使用者に比べ、全死亡率が改善するか解析した。

■結果

13981名のCOVID-19入院患者のうち、1219名がスタチン使用をしており(statin group)、12762名がスタチン非使用(non-statin group)であった。

スタチン投与群の方が、高齢(66.0 versus 57.0 years of age, $p<0.001$)であり、高血圧(81.5% versus 30.3%, $p<0.001$)、糖尿病(34.0% versus 14.6%, $p<0.001$)、冠動脈疾患(36.3% versus 5.7%, $p<0.001$)、脳血管疾患(8.8% versus 2.3%, $p<0.001$)、慢性腎臓病(5.2% versus 3.1%, $p<0.001$)の合併率が高かった。また、傾向スコアマッチングを用いて、スタチン投与群と非スタチン投与群を1:4とし、スタチン投与群を861名、非スタチン投与群を3444名とした。スタチンの中でアトルバスタチンが最も使用率が高く(83.2%)、次いでロスバスタチンが多かった(15.6%)。28日間のフォローアップ期間において、スタチン投与群は100人日の死亡率が0.21(5.5%)に対し、非スタチン投与群は0.27(6.8%)

で(incidence rate ratios[IRRs], 0.78; 95% CI, 0.61-0.996; $p=0.046$)であった。Coxモデルを用い、時変露出、患者背景を補正すると、スタチン投与群の方が、非投与群に比べ死亡率は低下していた(adjusted HR [aHR], 0.63, 95% CI, 0.48-0.84; $p=0.001$)。傾向スコアマッチングを用いると、スタチン投与群(IR, 0.20 cases 100-person-day; death rate 5.2%)の方が、非投与群(IR, 0.37 100-person-day; death rate 9.4%)に比べ大きく死亡率は低下しており、Coxモデルを用いるとハザード比は0.58(95% CI, 0.43-0.80; $p=0.001$)であった。

■結論

COVID-19入院患者において、スタチン投与が死亡率の減少に寄与する可能性がある。

表 スタチン投与群と非スタチン投与群の28日間における死亡率の比較

	Unmatched						Matched					
	Crude Incidence			Cox Model Time-Varying Exposure			Marginal Structural Model			Crude Incidence after PSM		
	IR	IRR (95%CI)	p Value ^c	aHR (95%CI)	p Value		aHR (95%CI)	p Value		IR	IRR (95%CI)	p Value ^c
Statin versus non-statin ^a	0.21 versus 0.27	0.78 (0.61-0.996)	0.046	0.63 (0.48-0.84) ^d	0.001		0.72 (0.54-0.97) ^f	0.032		0.2 versus 0.37	0.53 (0.39-0.72)	<0.001
												0.58 (0.43-0.80) ^h

解説

COVID-19入院患者において、スタチン投与群と非投与群で予後を比較した論文である。スタチンは、抗炎症効果と肺傷害の進行を抑制するとされるが、メカニズムとしてはTLR4/MyD88/NF- κ Bの経路を抑制することで抗炎症作用を呈するとされている。今回の文献は後ろ向きコホート研究であり、スタチンが補助療法として有効かは、今後前向き研究、ランダム化比較試験でCOVID-19におけるスタチン使用の有用性を検討することが求められる。

薬価中間年改定は 全品目の約7割が対象

薬価中間年改定 乖離率5%超の品目が対象に

2021年度予算編成を巡る田村憲久厚生労働相と、麻生太郎財務相による大臣折衝の結果、今年4月に実施される「薬価中間年改定」について、薬価と市場実勢価格の差である「平均乖離率5%超」の品目を対象に、改定を実施することが決まった。1万7550品目の全医薬品の69%が薬価引き下げとなる。カテゴリーで見ると、「新薬」は59%、「長期収載品」は88%、「後発医薬品」は83%が引き下げ対象となる。「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」は全体の40%が対象となる（詳細は表参照）。薬剤費の削減額は4300億円。仮に薬価100円の製品で、乖離率5%の製品が存在したとすると、医薬品流通の安定化のために引き下げが猶予される「調整幅2%」と、新型コロナウイルス感染症の流行を受けた「コロナ特例0.8%」の計2.8%を差し引いた2.2%が薬価引き下げ幅となる。つまり4月からの新薬価が97.8円となる。

中間年改定検討の「4大臣合意」の1人が菅首相 「薬価引き下げに強い意欲」

薬価改定は従来、2年に1回のタイミングで、医薬品卸と医療機関・調剤薬局との取引価格、つまり値引き分に応じて公定価格を引き下げてきた。しかし2016年12月に、内閣官房長官、経済財政政策担当相、財務相、厚生労働相の4大臣が、「市場実勢価格を適時に薬価に反映して“国民負担を抑制するため”、価格乖離の大きな品目について薬価改定を行う」という、いわゆる4大臣合意があり、中間年改定実施の道筋が引かれた。ただ、昨年1月に新型コロナウイルス感染症が発生し、医療現場はコロナ患者に忙殺され、医薬品の価格交渉が十分に行えなかったとされている。そのため、2021年度の予算編成の基本方針となる、いわゆる「骨太方針2020」では、「新型コロナウイルス感染症

による影響も勘案して、十分に検討し、決定する」との文言が追記された。

いわゆる4大臣合意の時の官房長官は、現在の菅義偉首相で、毎年改定による国民負担軽減に強く拘泥していたとされる。そのためか、4大臣合意では、中間年改定の対象品目を「価格乖離が大きい品目」としていたが、2020年9月取引分の薬価調査結果である「平均乖離率8%」を大きく割り込む、「乖離率5%超」の品目を引き下げ対象とし、「国民負担軽減の観点からできる限り広くすることが適当」と、引き下げ対象を限定的にしたかった厚労省を押し切ったとされる。

コロナ禍での影響も勘案 引き下げ幅を0.8%分緩和

一方、コロナによる影響を勘案して、引き下げ幅の緩和措置も設けた。2020年9月の薬価調査の平均乖離率8%と、2018年9月の薬価調査の平均乖離率7.2%の差である「0.8%分」を「コロナによる影響」と見なし、特例措置として、調整幅2%に0.8%を上乗せした2.8%分を、薬価引き下げの緩和措置とした。

また、中間年改定では、「基礎的医薬品」「最低薬価」「新薬創出・適応外薬解消等促進加算（加算のみ）」「後発品等の価格帯」の算定ルールのみを適用する。中間年改定の内容を審議する中央社会保険医療協議会の議論では、保険者である支払側委員から、新薬創出加算の累積加算額を控除する仕組みの適用を求めているが、今回の中間年改定では見送ることになった。また「市場拡大再算定」など、再算定ルールも実施しない。

【関連ホームページ】

● <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000718602.pdf>

表 2021年度薬価改定による医療費への影響と改定対象品目数

改定方法	影響額※1	対象品目数	新薬※4		長期収載品	後発品	その他の品目 (昭和42年以前収載)
			うち新創 加算対象				
●平均乖離率の0.625倍 超を改定 ●薬価の削減幅を0.8% 分緩和	▲4,300億円	12,180品目 【69%】	1,350品目 【59%】	240品目 【40%】	1,490品目 【88%】	8,200品目 【83%】	1,140品目 【31%】

※1 令和3年度予算ベース

※2 【 】は各分類ごとの品目数全体に対する割合

※3 仮に薬価の削減幅を0.8%分緩和せず、に全品（17,550品目）を改定した場合の実勢値改定影響額を機械的に算出すると▲4,900億円

※4 後発品のない先発品を指す

出典) 2020年12月18日 中央社会保険医療協議会 薬科専門部会資料より