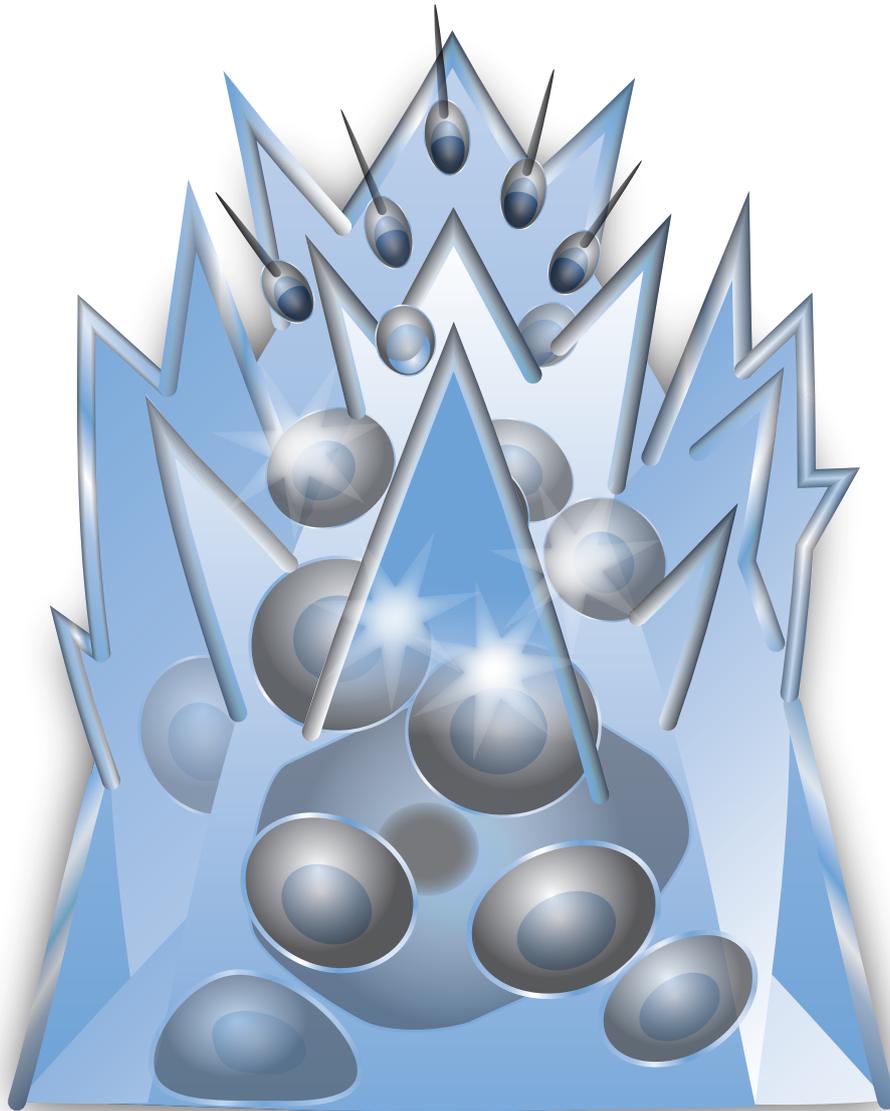


# ビオス bios

VOL.27-III

2022

SEP.



*Sertoli cell*

## Contents

- 1 **Interview**  
宮坂昌之先生に聴く  
「医療における研究」
- 3 **Perspective**  
「多様な経口血糖降下薬をどう使い分けるか」  
森谷千尋、綿田裕孝
- 7 **Key Word**  
「男性不妊症」  
辻村 晃
- 9 **EBM Update**  
「左室駆出率が保たれた心不全例への  
エンパグリフロジン」  
「左室機能が低下した塞栓源不明の脳塞栓症例に  
対するリバーロキサバンとアスピリンの比較：  
NAVIGATE ESUS試験のサブグループ解析」  
井上 博
- 11 **B's View**  
「人工知能などを活用した「プログラム医療機器」  
について」

## 宮坂昌之先生に聴く

大阪大学免疫学フロンティア研究センター招へい教授

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の拡大を背景に、世界中で新しい治療薬やワクチンの開発が進んでいる。しかし、日本で開発され認可に至ったものは未だ一つもないのが現状であり、医学的な貢献度は低いといわざるを得ない。またこの事実からは、日本の研究・開発における体制の脆弱さが垣間みえる。そのようななかで、今回は「医学における研究」をテーマに、弊誌編集担当の東京大学名誉教授 北村聖先生が大阪大学免疫学フロンティア研究センター招へい教授 宮坂昌之先生にインタビューし、日本における研究体制の問題点を探り、これからの医学研究と教育はどうあるべきかについて伺った。(インタビュー実施日2022年4月6日)



宮坂昌之 (みやさか まさゆき)

1973年京都大学医学部卒業、オーストラリア国立大学大学院博士課程修了。金沢医科大学血液免疫内科、スイス・バーゼル免疫学研究所、東京都臨床医学総合研究所を経て、大阪大学医学部教授、同・医学研究科教授を歴任。2007年～2008年日本免疫学会会長。



bios編集  
北村 聖 (東京大学名誉教授)

### 免疫学をテーマに研究と教育に 尽力し 50 年のあゆみ

北村：宮坂先生は、京都大学医学部をご卒業後、勤務医を経て渡航され、免疫学の研究においてご活躍されています。帰国後は研究とともに教育にも携わっておられます。そうしたご経験からみた、医学研究における日本と海外の比較、また日本の課題や教育の在り方について、お考えをお聞きたいと思います。最初にご経歴について、ご紹介ください。

宮坂：私は医学部の2年生のときに免疫学に興味をもちました。免疫がもつ体内に入ってきた異物を認識する機能、すなわち自己か非自己かを区別するというシステムは、非常に奥が深いと思ったからです。ただ、父も祖父も開業医でしたので、まずは血液免疫内科の臨床医としてスタートしました。当時は治らない病気が多く、例えば、白血病が緩解することはほとんどありませんでしたし、がん細胞と免疫の関係も詳しくわかっていませんでした。そんななかで、病気の原理を研究したいと思い、免疫学が進んでいたオーストラリア国立大学ジョン・カーティン医学研究所へ留学しました。そこで免疫学博士課程を修了したあと、スイスのバーゼル免疫学研究所に移り、免疫細胞の動態について研究しました。特にリンパ球がリンパ節、リンパ管を経て全身を巡るという、血液が血管を巡るのとは異なるメカニズムに興味をもったのです。約10年間の海外生活を経て帰国したあとは、東京都臨床医学総合研究所に所属しました。日本では自分の思い通りに研究ができる環境が少ないと聞いていま

したが、私は、6～7年間でキャリアを積んで独立することを条件に、多くの人と交流をもちながら自由にやらせていただきました。1994年以降は大阪大学で研究と教育に携わるようになり、そのなかで国際的な人材育成に力を入れ、5年ほどフィンランド・トゥルク大学の教授を併任していました。私の研究におけるテーマは、一貫して免疫反応を最も効率よく起こすにはどうしたらいいか、あるいは免疫反応が抑制されるような病原体に対して、どうすれば免疫反応が起きるか、ということです。これはCOVID-19に対して開発されたメッセンジャーRNAワクチンとも深くつながっています。すなわちこのタイプのワクチンは肩に打ってリンパ節に入り、メモリーができますが、現状では一定期間しか効果が持続しません。もしこの効果を長期化できれば素晴らしいことです。

### 海外との比較から見た日本の医学研究の課題

北村：海外と日本の大学の研究室や研究所などを比較して、日本の課題をどのようにとらえておられますか。

宮坂：日本と海外の一番の違いは、医学部の学生の考え方にあります。日本は入試が難しいので、入学後は一休みしたくなり、国家試験のための勉強はしますが、互いに切磋琢磨するという人は多くはありません。講義に対しても海外では、途中から質問が相次ぎ議論になることもありますが、日本では最後の質問さえも少なく、聴講だけという人が多いのが現状です。受験教育で抑圧され、教科書に書いてある

# 医療における研究

ことに疑いをもたず、受け身になっているのだと思いますが、日進月歩の医学では、疑問をもって挑戦すべきでしょう。一方で医学部の学生の知的レベルは非常に高く、好奇心も強いことから、それを発揮する機会や良いアイデアに対してインセンティブが与えられる仕組みをつくるのが大切だと考えています。

**北村：**日本では大学院生、あるいは基礎研究を目指す人が少ないといわれていますが、問題点はどこにあるのでしょうか。

**宮坂：**システムの問題だと思います。日本では臨床でも基礎でも、研究に携わる人たちのポストが限られており、恵まれた環境ではありません。それが研究を目指すもしくは継続の妨げになっています。私が2013年から教鞭をとったフィンランドのトゥルク大学では、大学院生に対して給料が支給され、博士課程を修了後、就職に困る人はいませんでした。たとえ自国にポストがなくてもEUのどこかにポストがあります。研究を奨励しようという国家的なシステムがあるのですね。若い人ほど自由な発想とチャレンジ精神にあふれていますから、いかに若くて優秀で、モチベーションのある人を集めるかが重要なのですが、日本のように博士課程を修了しても良いポジションが約束されていないというのは大きな問題だと思います。

**北村：**COVID-19では日本の研究体制の脆弱さが露呈されました。その理由についてはいかがでしょうか。

**宮坂：**日本の場合は、1918年にスペイン風邪が流行って以来、約100年にわたって本当のパンデミックを経験していません。そのことがCOVID-19への対策に大きく影響していると考えています。ただ実は2009年に豚からはじまった新型インフルエンザ(A/H1N1)が世界中で流行したときに、日本でも厚生労働省がパンデミックに対する研究グループを作り、翌年には詳細な報告書を作成しているのです。しかし2019年までそれに基づいた準備は何もませんでした。もし準備できていれば、COVID-19への十分な対応ができていたでしょう。ワクチン開発なども国が資金を投じず、糖尿病や高血圧などほかの分野を優先してきたので、知識はあっても開発、製造にまで至りませんでした。また、これまで多様な分野の専門家が協力し合うという体制がとられなかったことも対策や研究開発の遅れにつながっています。

## 日本における医学研究の未来のために

**北村：**今後、日本の医学における研究は、どのように変えていくべきでしょうか。

**宮坂：**日本独自の研究をより進展させるには、優れた人材を集め、彼らの興味や知識欲、発想力を刺激して育て、根付かせることが必要です。そのためには、若い人たちに研究の面白さを知らしめないといけないですね。例えば小中学校の教育で、サイエンスの面白さ、発見する喜びを伝え、「大学はそうした学びを深めるところだ」というイメージを与えることができれば変化につながると思います。今のような医学部に入るための過酷な受験や教育システムも改良の余地があります。また海外留学をしたがらない最近の傾向は望ましくありません。研究では自身の活動を高めるために、海外で切磋琢磨することが重要だと思います。国内では分野を超えて研究者が協働できるような場所や、努力を報いるためのポジションとインセンティブを用意することが大切です。大きな障害は、大学や研究機関に人員と資金の余裕がないため、成果を短期間で求める傾向が強いことです。海外で実績のあるところは、自らが資金調達手法を見つけ、潤沢な研究費でバックアップしていますから、日本でも自らが資金を生み出す仕組みをもっても良いのではないかと思います。

**北村：**本誌の読者は若手の勤務医で、大学の医局ともつながりがある人達が多くいらっしゃいます。そんな方々にメッセージをお願いいたします。

**宮坂：**医学に携わることの素晴らしさは、人の健康と病気に向き合うことができる、また病気で困っている人を助けられることです。一方で難病も少なくなく、どうすれば治せるか、どうすれば症状を軽くできるかを考えるとき、新しい発想が必要なことに気が付くでしょう。目の前の問題を解決するためには、独自の発想が大事です。人がみつけないものを自分が発見できる機会なのです。ぜひ患者さんを診察するだけでなく、患者さんと話し合いながら問題解決するために、新しい独自のやり方を考案するなど、チャレンジしてみてください。それができれば、仕事の価値も大きく向上するはずですよ。既存の方法や前例に縛られずに、知識欲や病気を治したいという気持ちを一歩進め、新しい発見の可能性を信じて行動していただくことを願っています。

# 多様な経口血糖降下薬をどう使い分けるか

森谷千尋

順天堂大学大学院医学研究科代謝内科学助教  
綿田裕孝  
順天堂大学大学院医学研究科代謝内科学教授



もりや ちひろ/2010年福島県立医科大学大学医学部医学科卒業。2012年福島県立医科大学医学部糖尿病内分泌代謝内科学講座助手、2016年福島県立医科大学大学院医学研究科大学院修了、福島県立医科大学医学部糖尿病内分泌代謝内科学講座博士研究員を経て2017年より現職。

## はじめに

2型糖尿病の治療においては、食事運動療法で血糖コントロールがなお不十分である場合に、薬物療法を開始する。2022年米国糖尿病学会(ADA)では、これまでのメトホルミンを第一選択薬として強く推奨するガイドラインを改訂し、心血管疾患ハイリスク者や慢性腎臓病(CKD)を有する場合は、SGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬の使用がHbA1c値やメトホルミン使用の有無に関わらず推奨されている<sup>1)</sup>。一方、日本人では、ほとんどの症例でインスリン分泌不全とインスリン抵抗性の両者が少なからず関与するため、本邦では一様に推奨される第一選択薬が存在しない。例えば、サルコペニアを有する高齢者では、やせ形であっても筋肉量の減少や質の低下に

よりインスリン抵抗性は増大している。そのため、各症例に合わせて血糖降下薬の選択をカスタマイズする必要がある。近年、経口GLP-1受容体作動薬のセマグルチドや、インスリン非分泌系とインスリン分泌系の両者の特性を併せもつイメグリミンなどが新たに発売され、本稿ではそれらも含め現在使用可能な経口血糖降下薬について解説する。

## 経口血糖降下薬の種類と使用について

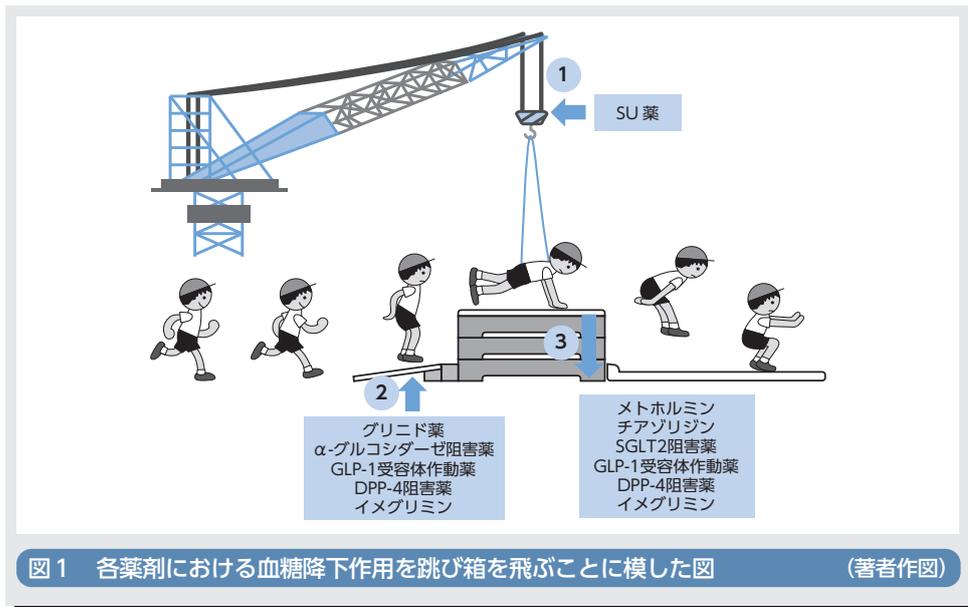
現在使用されている経口血糖降下薬の作用と効果と副作用については下記に示す(表1)。

経口血糖降下薬は作用機序の観点から大きくインスリン非分泌系とインスリン分泌系の2種類に分けられる。これらを、患者の病態、合併症、薬剤の作用特性(後述)など

表1 経口血糖降下薬の作用と効果と副作用

文献2)より引用改変

機序	種類	主な作用	体重への影響	禁忌例等	注意事項等	主な副作用	
インスリン非分泌系	α-グルコシダーゼ阻害薬	腸管での炭水化物の吸収分解遅延による食後血糖上昇の抑制	なし	経口糖尿病薬に共通する禁忌例	①低血糖時にはブドウ糖などの単糖類で対処する ②1型糖尿病患者において、インスリンとの併用可能	放屁	
	SGLT2阻害薬	腎臓でのブドウ糖再吸収阻害による尿中ブドウ糖排泄促進	減少	経口糖尿病薬に共通する禁忌例	①1型糖尿病患者において、一部の製剤はインスリンとの併用可能 ②eGFR 30未満の重度腎機能障害の患者では、血糖効果作用は期待できない	性器・尿路感染症、脱水、皮疹、ケトシス	
	チアソリジン	骨格筋・肝臓でのインスリン抵抗性改善	増加	心不全例、心不全既往例、膀胱癌治療中の例、1型糖尿病例、経口糖尿病薬に共通する禁忌例	①体液貯留作用と脂肪細胞の分化を促進する作用があり、体重増加や浮腫を認める ②閉経後の女性では骨折のリスクが高まる	浮腫、心不全	
	メトホルミン	肝臓での糖産生抑制	なし	透析例、eGFR 30mL/分/1.73m <sup>2</sup> 未満例、乳酸アシドーシス既往例、大量飲酒例、1型糖尿病例、経口糖尿病薬に共通する禁忌例	①eGFRごとのメトホルミン最高用量の目安(30 ≤ eGFR < 45; 750mg, 45 ≤ eGFR < 60; 1,500mg) ②eGFR 30~60の患者では、ヨード造影剤検査の前あるいは造影時にメトホルミンを中止する。ヨード造影剤投与後48時間はメトホルミンを再開せず、腎機能の悪化が懸念される場合にはeGFRを測定し腎機能を評価した後に再開する	胃腸障害、乳酸アシドーシス、ピタミン <sub>12</sub> 低下	
インスリン分泌系	血糖依存性	イメグリミン	血糖依存性インスリン分泌促進 インスリン抵抗性改善作用	なし	経口糖尿病薬に共通する禁忌例	①eGFR < 45の患者には推奨されない ②メトホルミンとの併用で消化器症状の頻度増加	胃腸障害
		GLP-1受容体作動薬	DPP-4による分解を受けずにGLP-1作用増強により血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制	減少	1型糖尿病例、経口糖尿病薬に共通する禁忌例	①SU薬やインスリンとの併用は、低血糖の発症頻度を増加させる可能性があるため、SU薬やインスリンの減量を考慮する	胃腸障害
	血糖非依存性	DPP-4阻害薬	GLP-1とGIPの分解抑制による血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制	なし	1型糖尿病例、経口糖尿病薬に共通する禁忌例	①SU薬やインスリンとの併用は、低血糖の発症頻度を増加させる可能性があるため、SU薬やインスリンの減量を考慮する	SU薬との併用で低血糖増強、胃腸障害、皮膚障害、類天疱瘡
		SU薬	インスリン分泌の促進	増加	1型糖尿病例、経口糖尿病薬に共通する禁忌例	①高齢者では低血糖のリスクが高いため少量から投与開始する ②腎機能や肝機能障害の進行した患者では低血糖の危険性が増大する	低血糖
		グリニド薬	より速やかなインスリン分泌の促進・食後高血糖の改善	増加	1型糖尿病例、経口糖尿病薬に共通する禁忌例	①SU薬とは併用しない	低血糖



を考慮して選択する。薬剤の選択に際しては、複数の薬剤を使用し、異なる作用機序の併用により血糖降下を図ることは有効であると考えられる。ただし、DPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬の併用は保険上認可されていない。また、SU薬とグリニド薬は、作用機点が同一のため併用しても効果は乏しく、また低血糖のリスクがある。それ以外の薬剤は、SU薬・グリニド薬・インスリン製剤と併用しない限りは、低血糖リスクは低いと考えられる。また、経口血糖降下薬に共通する禁忌例は、重症ケトosis、意識障害、重症感染症、手術前後、重篤外傷、重度肝機能障害、妊婦、薬剤過敏症などである<sup>2)</sup>。

これらの薬剤の役割を、さらに感覚的にわかりやすく、飛び箱を飛ばすことを、血糖コントロールに例えて図示し、経口血糖降下薬を説明する(図1)。①は強制的かつ持続的にインスリン分泌を促進させることで血糖降下作用を得ており、クレーンで人をつり上げる動きに似ている。②は飛び箱を飛ばそうとする際に自己のインスリン追加分泌能力を活かして後押しする働きをしており、踏み台に似ている。③はインスリン抵抗性を改善する作用により飛び箱の高さを下げることに似ている。このように分類すると、各症例で原因となっている要因に介入しやすく、血糖降下作用を簡便に理解できる。

## インスリン非分泌系薬剤

### 1. メトホルミン

ビグアナイド薬は複数の作用点による肝臓での糖新生の抑制が主であるが、それ以外にも筋肉への糖取り込みを亢進させ、末梢組織でのインスリン感受性を改善するなど、さまざまな膵外作用により血糖降下作用を発揮する。また、メトホルミンは便中へのブドウ糖排泄促進作用を有することが2020年に報告されている<sup>3)</sup>。ただし、経口摂取が困難な患者や寝たきりなど、全身状態が悪い患者や、腎機能低下時、発熱時、下痢、嘔吐時、周術期、大量飲酒者、全身状態不良時には乳酸アシドーシスの副作用出現

の可能性があり、使用しないこととされ、「メトホルミン適正使用に関するRecommendation」が日本糖尿病学会より提示されている(表2)<sup>4)</sup>。

### 2. SGLT2阻害薬

近位尿細管でのブドウ糖の再吸収を抑制することで、尿糖抑制を促進し、血糖低下作用を発揮する。また、EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI58の各試験のシステムティックレビューにおいてSGLT2阻害薬がプラセボ群に対して心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中の複合エンドポイントを有意に抑制し、また腎障害進行、心不全による入院も有意に抑制していることがわかった。腎機能障害は障害が軽度のうちに早期介入する方がより効果は高かった<sup>5)</sup>。一部薬剤は、1型糖尿病にも保険適応がある。ただし、1型糖尿病、およびインスリン分泌能が低下した2型糖尿病では正常血糖ケトアシドーシスを生じる可能性があり、使用には注意を要する。また、SGLT2阻害薬は、脱水もしくはサルコペニアを引き起こすことがあり、75歳以上および65~74歳の老年期症候群を有する高齢者への投与は慎重に行い、利尿薬との併用やシックデイ時の服薬指導など十分に留意する必要がある。一方、腎機能低下例では血糖降下作用は期待できない。また、尿路・性器感染症にも注意が必要であり、2020年12月に日本糖尿病学会より「SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation」が発表されているので下記に示す(表3)<sup>6)</sup>。

### 3. α-グルコシダーゼ阻害薬

小腸粘膜の刷子縁にあるα-グルコシダーゼを阻害することで、摂取された二糖類(ショ糖、麦芽糖、乳糖)が単糖類に分解され小腸で吸収されることを阻害し、食後高血糖を抑える。作用機序から食直前に内服する必要がある。食後では大きく効果が減弱する。放屁や下痢、腹部膨満感の副作用や、開腹手術の既往患者は腸閉塞を引き起こすことがあり注意を要する。また、本剤単独使用では低血糖リスクは少ないが、インスリンやSU薬やグリニド薬と併用して低血糖が生じた際は、二糖類の小腸での吸収

表2 メトホルミン適正使用に関するRecommendation

文献4)より引用改変

乳酸アシドーシスの症例に多く認められた特徴	
① 腎機能障害患者	
② 脱水、シックデイ、多量飲酒	
③ 心血管・肺機能障害、手術前後、肝機能障害	
④ 高齢者	
少量投与でも、上記の特徴を有する患者で乳酸アシドーシス発現した。	
[Recommendation]	
「経口摂取困難や寝たきりなど、全身状態が悪い患者には投与しない」とし、以下の事項に留意する。	
①	メトホルミン製剤はeGFR30mL/分/1.73m <sup>2</sup> 未満の高度腎機能障害の患者では禁忌である。また、腎機能に応じて添付文書上の最高用量の目安を参考に用量を調整する。eGFR30~60 mL/分/1.73m <sup>2</sup> の患者では、ヨード造影剤投与後48時間はメトホルミンを再開せず、腎機能の悪化が懸念される場合にはeGFRを測定し腎機能を評価したあとに再開する。なお全身状態不良時はヨード造影剤の併用なども含め、eGFRは急激に低下することがあるので適切なタイミングで腎機能をチェックし再開を検討する。さらに、腎血流量を低下させる薬剤（NSAIDs、レニン・アンジオテンシン系の阻害薬、利尿薬）の使用などにより腎機能が急激に悪化する場合がありますので、メトホルミン製剤使用中の患者では腎機能を頻回にチェックする。
②	脱水が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者、過度のアルコール摂取の患者で禁忌である。利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2阻害薬等）との併用時には、特に脱水に対する注意が必要である。さらにこれらの事項を具体的に患者に注意喚起・指導を行う。また患者の状況に応じて家族にも指導する。
③	心血管・肺機能障害、手術前後、肝機能障害などの患者 高度の心血管・肺機能障害（ショック、急性うっ血性心不全、急性心筋梗塞、呼吸不全、肺塞栓など低酸素血症を伴いやすい状態）、外科手術（飲食物の摂取が制限されない小手術を除く）前後のすべての患者にメトホルミンは禁忌である。また、軽度~中等度の肝機能障害には慎重投与する。
④	高齢者 高齢者では慎重に投与する。高齢者では腎機能、肝機能の予備能が低下していることが多いことから定期的に腎機能（eGFR）、肝機能や患者の状態を慎重に観察し、投与量の調節や投与の継続を検討しなければならない。特に75歳以上の高齢者ではより慎重な判断が必要である。

が阻害されるため、低血糖の手当が遅れる可能性があり、単糖類であるブドウ糖で摂取する必要がある。

#### 4. チアゾリジン

脂肪分化に誘導に必須のPPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ) のアゴニストであり、脂肪組織の慢性炎症や酸化ストレスを軽減することで脂肪機能を改善させる。これにより、肝臓や骨格筋などでの異所性脂肪の改善や、PGC-1 (PPAR $\gamma$  coactivator-1) の刺激による脂肪酸 $\beta$ 酸化亢進が二次的効果を発現して耐糖能を改善する。これらの機序により脂肪肝改善効果も有し「NAFLD/NASH診療ガイドライン2020」でもNAFLD/NASH合併2型糖尿病患者での使用がエビデンスレベルAで推奨されている<sup>7)</sup>。ただし、水分貯留傾向があり中等度以上の心不全患者には使用を控え、骨密度を低下させるため、骨粗鬆症を合併し易い高齢女性への使用は注意する。また、膀胱癌リスクの上昇が添付文書に記載されているものの、最近の前向き研究では膀胱がんリ

スクの増加は認められておらず、膀胱がん治療中の症例には使用を避けるとされている<sup>8)</sup>。

### インスリン分泌系薬剤

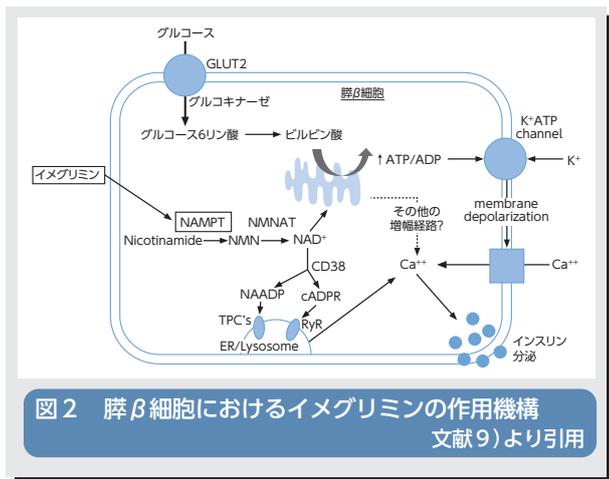
#### 1. イメグリミン

2021年9月に上市された新規2型糖尿病治療薬である。グルコース濃度依存的なインスリン分泌作用と、肝臓・骨格筋での糖代謝を改善する作用により血糖降下を示すと考えられている。しかし、血糖降下作用のメカニズムの全容は明らかになっていない。現在報告されている機序として、膵 $\beta$ 細胞においてNAD<sup>+</sup>合成に関わる酵素であるnicotinamide phosphoribosyl transferase (NAMPT) の発現上昇によりcADPR(サイクリックADPリボース)が増加し、小胞体からCa<sup>++</sup>放出促進されインスリン分泌が生じることが報告されている(図2)。げっ歯類を対象とした研究では $\beta$ 細胞の増加と $\alpha$ 細胞の減少が報告され、2型

表3 SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation

文献6)より引用改変

[Recommendation]	
1.	1型糖尿病患者の使用には一定のリスクが伴うことを十分に認識すべきであり、使用する場合は、十分に臨床経験を積んだ専門医の指導のもと、患者自身がインスリン治療との併用の必要性を十分に理解し取り組んでおり、それでも血糖コントロールが不十分な場合にのみ使用を検討すべきである。
2.	インスリンやSU薬等インスリン分泌促進薬と併用する場合には、低血糖に十分留意して、それらの用量を減じる。患者にも低血糖に関する教育を十分行う。
3.	75歳以上の高齢者あるいは65歳から74歳で老年症候群（サルコペニア、認知機能低下、ADL低下など）のある場合には慎重に投与する。
4.	脱水防止について患者への説明も含めて十分に対策を講じ、利尿薬の併用の場合には特に脱水に注意する。
5.	発熱・下痢・嘔吐などがあるときないしは食思不振で食事が十分摂れないような場合（シックデイ）には必ず休薬する様患者に指導を日頃から行う。また、週周期には、術前3日前から休薬し、食事が十分摂取できるようになってから再開する。
6.	全身倦怠・悪心嘔吐・腹痛などを伴う場合には、血糖値が正常に見えても正常血糖ケトアシドーシスの可能性があるため、血中ケトン体（即時にできない場合は尿ケトン体）を確認するとともに専門医にコンサルテーションし、特に1型糖尿病患者では、インスリンポンプ使用者やインスリンの中止や過度の減量によりケトアシドーシスが增加していることに留意する。
7.	本剤投与後、皮膚症状が認められた場合には速やかに投与を中止し、皮膚科にコンサルテーションし、また、外陰部と会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）を疑わせる症状にも注意を払い、必ず副作用報告を行う。
8.	尿路感染・生殖器感染については、日頃から適宜問診・検査を行って、発見に努め、問診では質問紙の活用も推奨される。発見時には、泌尿器科、婦人科にコンサルテーションを行う。



糖尿病患者を対象とした臨床研究でもインスリン分泌の亢進が示されている。一方、ミトコンドリアのComplex IIIの量と活性を亢進させ、活性酸素腫産生低下や酸素消費量の亢進させることや、骨格筋でのPGC1 $\alpha$ 発現量の有意な上昇などミトコンドリア機能の改善に関与している可能性が示され、イメグリミンはインスリン分泌のみならずインスリン抵抗性も改善すると考えられている。ただし、有効性と安全性を検証した第3相臨床試験では、45mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の患者には投与されておらず、これらに該当する症例への投与は推奨されない<sup>9)</sup>。

## 2. GLP-1受容体作動薬(セマグルチド)

GLP-1受容体作動薬はペプチド製剤のため経口内服すると消化酵素により分解されてしまい、これまで注射剤形を取らざるを得なかった。しかし、粘膜吸収促進剤である脂肪酸誘導体サルカプロザードナトリウム(SNAC)は、胃粘膜に吸着し、局所のpHを上昇させることでセマグルチドの消化酵素による分解を抑制して胃壁から吸収を促す<sup>10)</sup>。ただし、経口セマグルチドは内服方法が特殊で、正しい服薬方法を遵守しないと効果を得られない。空腹時に少量の水(120mL以下)で内服し、少なくとも30分以上は胃壁と薬剤が直接接触して吸収が済むのを待つ必要があり、一度内服したあとは少なくとも30分以上飲食が困難となる。副作用の消化器症状は出現しやすく、用量調節を慎重に行う必要がある。

## 3. DPP-4阻害薬

DPP-4の選択的阻害によりインクレチン濃度を高め、血糖依存的なインスリン分泌促進と、グルカゴン分泌抑制により血糖降下作用を有する。低血糖リスクは単剤では少ないが、SU薬との併用では重症低血糖を引き起こす可能性があり注意を要し、薬剤により肝・腎機能低下の有無により使用できる用量が異なるので確認が必要である。自己免疫疾患の増悪、特に水疱性類天疱瘡が生じる事があり、疑った場合には投薬を直ちに中止し、該当科にコンサルテーションする。

## 4. SU薬

膵β細胞膜上のSU受容体に結合しインスリン分泌を促進し、血糖降下作用を発揮する。高齢者や肝・腎機能低下例ではごく少量の薬剤量でも低血糖をきたし、遷延す

る可能性があるため、注意を要する。服用により体重増加をきたしやすく、高度の肥満などインスリン抵抗性の強い患者には良い適応ではない。

## 5. グリニド薬

SU薬と同様の作用機序であるが、SU薬と比し吸収と消失が速く、食後高血糖の是正により適応である。2型糖尿病の病態である食後血糖上昇に呼応したインスリン追加分泌の遅延を、この効果発現の速さを利用してインスリン初期分泌を底上げすることで食後高血糖を効果的に減らすことが見込める<sup>11)</sup>。ただし透析を伴うような重篤な腎障害ではナテグリニドは禁忌、ミチグリニド、レバグリニドは慎重に投与が必要である。

## おわりに

2型糖尿病は多因子疾患であり、患者個々における病態はその成因により異なり、個々に合わせたテーラーメイド医療が求められる。合併症や血糖上昇の要因、治療アドヒアランスなどを考慮し、患者それぞれに合った治療を選択することが重要である。

## 参考文献

- 1) American Diabetes Association Professional Practice Committee, et al : Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment : Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022 ; 45 : S125-S143.
- 2) 日本糖尿病学会編・著. 糖尿病治療ガイド2022-2023. 2022 : 40-41.
- 3) Morita Y, Nogami M, Sakaguchi K, et al : Enhanced Release of Glucose Into the Intraluminal Space of the Intestine Associated With Metformin Treatment as Revealed by [ 18 F]Fluorodeoxyglucose PET-MRI. Diabetes Care. 2020 ; 43 : 1796-1802.
- 4) 日本糖尿病学会. メトホルミンの適正使用に関するRecommendation (2020年3月18日改訂). [https://www.nittokyo.or.jp/modules/information/index.php?content\\_id=23](https://www.nittokyo.or.jp/modules/information/index.php?content_id=23) (2022年5月10日確認)
- 5) Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al : SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019 ; 393 : 31-39.
- 6) 日本糖尿病学会SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会 : SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation (2020年12月25日改訂). [http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?content\\_id=48](http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?content_id=48) (2022年8月3日確認)
- 7) 日本消化器病学会・日本肝臓学会(編) : NAFLD/NASH診療ガイドライン2020(改訂第2版南江堂 ; 2022).
- 8) 日本糖尿病学会編・著. 糖尿病治療ガイド2022-2023. 2022 : 62.
- 9) 加賀英義, 綿田裕孝. 糖尿病診療update II. 糖尿病治療薬に関する最近の話題 : 新しい薬剤の話題 : イメグリミンの作用機構と使い方. 日本臨床. 2022 ; 80 : 645-649.
- 10) Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, et al : Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. Sci Transl Med. 2018; 10(467) : eaar7047.
- 11) Uchino H, Niwa M, Shimizu T, et al : Impairment of early insulin response after glucose load, rather than insulin resistance, is responsible for postprandial hyperglycemia seen in obese type 2 diabetes : assessment using nateglinide, a new insulin secretagogue. Endocr J. 2000 ; 47 (5) : 639-641.

## 1. はじめに

一般に不妊症といえば長らく女性側の問題であるかのように受け取られてきた。しかし、世界保健機構(World Health Organization : WHO) の調査によれば、不妊症の原因が男性側に存在する場合が24%あり、さらに男性にも女性に存在する場合も24%認められることが報告されている。すなわち、不妊夫婦の約半数は男性に原因が存在することになる。2020年、日本人出生数は840,832人と過去最少であった。コロナ禍も影響しているとはいえ、少子高齢化を迎えた現在、出生数の減少は国家的な問題点である。過去数十年にわたる調査で、年々、精子数が減少しているという衝撃的な報告もあり<sup>1)</sup>、男性不妊症の概念がマスメディアに頻回に取りあげられるようになった。最近では結婚前、あるいは妊活開始前に妊孕性の評価を行う「ブライダルチェック」を希望する男性も増加している。2022年4月には生殖医療が保険診療化され、生殖医療そのものが注目されている。

本稿では、男性不妊症の現状について解説する。

## 2. 男性不妊症の原因と最近の傾向

男性不妊症の原因は①造精機能障害、②精路通過障害、③性機能障害に大別される。わが国でこれまで2回(平成9年度と27年度)全国調査が実施されており、いずれも造精機能障害が80%以上を占めた(図1)<sup>2)</sup>。その半数以上は原因不明(特発性)であり、原因が明確なものの1/3程度は精索静脈瘤で

あった。社会的ストレスや環境因子に加え、生活習慣の乱れから生じるメタボリック因子(高血圧、高脂血症、糖尿病)、喫煙、過度の飲酒、睡眠不足などさまざまな因子が造精機能に影響を与える。われわれは妊活開始時、無精子症が1.8%認められたことに加え、精液量、精子濃度、精子運動率のいずれか項目がWHOの下限基準値に到達しない精液不良群に相当する者が約1/4認められたことを報告している(図2)<sup>3)</sup>。2021

# 男性不妊症

	平成9年度 厚生省分担研究 —白井班—	平成27年度 厚労省分担研究 —湯村班—
造精機能障害	83.00%	82.40%
原因不明	56.10%	51.00%
精索静脈瘤	35.90%	36.60%
その他	8.00%	12.40%
精路通過障害	13.70%	3.90%
性機能障害	3.30%	13.50%

図1 男性不妊症の原因

### A) 基準値を下回った割合

検査項目	WHO 下限基準値を下回った人数(割合)
精液量	62名 (11.0%)
精子濃度	52名 (9.2%)
500万/mL ~ 1500万/mL 未満	31名 (5.5%)
500万/mL 未満	11名 (2.0%)
無精子症	10名 (1.8%)
精子運動率	60名 (10.6%)

### B) 精液量、精子濃度、精子運動率のいずれかの項目が基準値を下回った不良群の割合

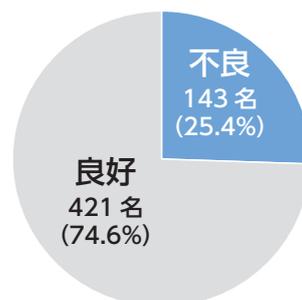


図2 ブライダルチェックでの精液所見

## 辻村 晃

つじむら あきら / 1988年兵庫医科大学卒業。1997年大阪大学医学部泌尿器科助手、1998年ニューヨーク大学泌尿器科および細胞生物学リサーチフェロー、2005年大阪大学医学部泌尿器科講師、2010年同准教授、2014年順天堂大学医学部泌尿器科先任准教授を経て、2017年より現職。



年に改訂されたWHOマニュアルでは通常の精液検査に加え、精子DNA損傷(断片化率)や精液中の酸化ストレス測定(断片化率)の必要性が初めて記載された。精液中の未成熟な精子や白血球、喫煙、精索静脈瘤、過度の飲酒などが酸化ストレスを高め、精子のDNA損傷を介して不妊症を誘発する。今後、これらの評価も加味して治療内容を選択する必要がある。

一方、最近注目されるのは、性機能障害による男性不妊症である。実際、平成9年度と27年度の全国調査を比較すると、ほぼ4倍に増加している。自然妊娠

を求める気持ちが強いあまりに、性行為がうまく完遂できない男性も多い。このことを受けて、2022年4月には妊活用に用いる場合に限り(投与日から遡って6カ月以内に、一般不妊治療管理料または生殖補助医療管理料に係る保険診療を受診していることが必須)、勃起改善薬であるバイアグラ、シアリスは保険適応となった。

### 3. 造精機能障害に対する治療

特発性造精機能障害に対する特效薬は存在しない。本邦では漢方薬が経験的に用いられてきたが、精液中の酸化ストレスが注目されるにつれ、抗酸化力を有する薬剤が注目されるようになった。実際、抗酸化力を有するビタミン(C, E, B12)、亜鉛、コエンザイムQ10、L-カルニチンなどは精液所見の改善が報告されている。われわれも抗酸化力を有するビタミン、サプリメントの合剤を用いたところ、総運動精子数の改善を認めた<sup>4)</sup>。今後の知見に期待したい。

精索静脈瘤は静脈血が腎静脈から内精索静脈、さらに蔓状静脈叢へ逆流するために、蔓状静脈叢の怒張、うっ血を生じることで発症する(図3)。患側については、左片側例が80~90%を占める。静脈血がうっ血することで、精巣温度が上昇することが造精機能障害の主なメカニズムであるが、前述のごとく精液中の酸化ストレスの関与も明らかとなった<sup>5)</sup>。一方で、健常男性の15%にも精索静脈瘤が認められることから、治療介入には十分なインフォメーションが必要となる。通常、顕微鏡下精索静脈低位結紮術が施行されるが、精液所見の改善率は概ね6-7割程度とさ

れている。

### 4. おわりに

生殖医療が保険診療化されたことは経済的な理由から不妊治療を断念していた夫婦には朗報である。ただし、これまで自費診療で行ってきた高度な治療内容の継続は困難であり、臨床の現場は混乱している。男性不妊症については、勃起改善薬のみならず、これまで自費診療であった無精子症に対する外科的治療や造精機能障害に対する内分泌療法も一部保険適応になり、その選択肢は広がっている。患者数の増加も見込まれることから、より専門性の高い医療を提供できる医療体制(泌尿器科)が急務と思われる。

#### 参考文献

- 1) Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, et al: Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. Hum Reprod Update. 2017; 23: 646-659.
- 2) Yumura Y, Tsujimura A, Imamoto T, et al: Nationwide survey of urological specialists regarding male infertility: results from a 2015 questionnaire in Japan. Reprod Med Biol. 2017; 17: 44-51.
- 3) Tsujimura A, Hiramatsu I, Nagashima Y, et al: Erectile dysfunction is predictive symptom for poor semen in newlywed men in Japan. Sex Med 2020; 8: 21-29.
- 4) Terai K, Horie A, Fukuhara S, et al: Combination therapy with antioxidants improves total motile sperm counts: A Preliminary Study. Reprod Med Biol. 2019; 19: 89-94.
- 5) Alkan İ, Yüксе M, Canat HL, et al: Superoxide anion production by the spermatozoa of men with varicocele: Relationship with varicocele grade and semen parameters. World J Mens Health. 2018; 36: 255-262.



図3 左精索静脈瘤の外観

## 左室駆出率が保たれた心不全例へのエンパグリフロジン

Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction.

Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al: N Engl J Med. 2021;385:1451-1461.

### ■目的

左室機能が低下した心不全(HFrEF)に対するSGLT2阻害薬の有効性はすでに示されている(EMPEROR-Reduced試験など)。心機能が保たれた心不全(HFpEF)に対するエンパグリフロジンの有効性と安全性を明らかにする。

### ■方法

18歳以上、NYHA分類Ⅱ～Ⅳ、左室駆出分画(LVEF) >40%、NT-proBNP >300pg/mL(心房細動合併例では>900pg/mL)の例をエンパグリフロジン10mg 1日1回投与群とプラセボ投与群に無作為に割り付けた(EMPEROR-Preserved試験)。

### ■対象

5,988例(平均71.8歳、女性44.7%、LVEF 54.3%、高血圧90.6%、糖尿病49.1%、心房細動51.1%)の内訳は、エンパグリフロジン群2,997例、プラセボ群2,991例。

### ■主要転帰

心血管死+心不全悪化による入院。ITT解析。

### ■結果

26.2カ月(中央値)の追跡で、主要転帰はエンパグリフロジン群(6.9/100人・年)の方がプラセボ群(8.7/100人・年)より有意に少なかった(ハザード比0.79、95%信頼区間0.69-0.90)(図)。エンパグリフロジンの有効性は心不全入院の減少によるもので(4.3対6.0/100人・年、ハザード比0.71、

0.60-0.83)、心血管死に差はなかった(3.4対3.8/100人・年、0.91、0.76-1.09)。エンパグリフロジンの有効性は糖尿病合併の有無で差はなかった。

### ■結論

エンパグリフロジン(10mg/日)は糖尿病合併の有無にかかわらずHFpEF例の心血管死+心不全入院を有意に抑制した。

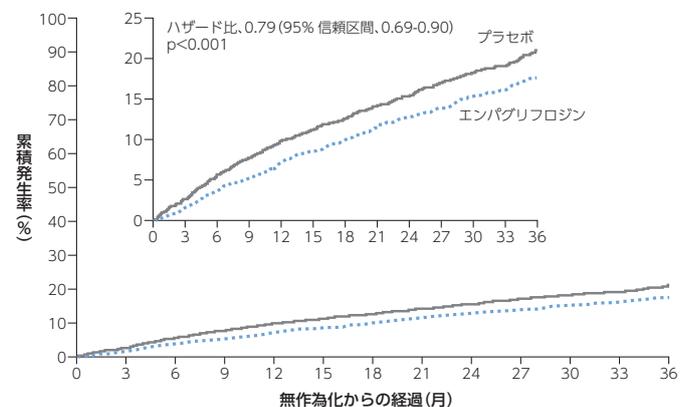


図 心血管死+心不全入院の累積発生率

### 解説

糖尿病治療薬として開発されたSGLT2阻害薬が心不全抑制に有効であることが示され、わが国でもSGLT2阻害薬の心不全への適応が承認されている。エンパグリフロジンはEMPEROR-Reduced試験でHFrEFに対する有効性が示されているが、今回の試験でHFpEFに対する有効性も確認された。従来HFpEFに対してカンデサルタン(Lancet 2003;362:777)、スピロノラクトン(N Engl J Med 2014;370:1383)、サクビトリル・バルサルタン(N Engl J Med 2019;381:1609)などが有効性を示しているが、その程度は本研究に比べてやや低い(本研究と同じ転帰で10～15%の減少)。副作用のため試験薬中断に至った例はエンパグリフロジン群19.1%、プラセボ群18.4%と両治療群間で差はなかった。ただし既知の通り、泌尿生殖器系の感染と血圧低下はエンパグリフロジン群で多かった。これまで治療手段が乏しかったHFpEFに対して新たな選択肢が示された意義は大きい。

# 左室機能が低下した塞栓源不明の脳塞栓症例に対するリバーロキサバンとアスピリンの比較：NAVIGATE ESUS試験のサブグループ解析

Left Ventricular Dysfunction Among Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source and the Effect of Rivaroxaban vs Aspirin: a Subgroup Analysis of the NAVIGATE ESUS Randomized Clinical Trial. Merkle AF, Pearce LA, Kasner SE, et al: Lancet Neurology. 2021;78:1454-1460.

## ■目的

塞栓源不明の脳塞栓(ESUS)症例で、アスピリンを対照としてリバーロキサバンの有効性と安全性を左室収縮能別に検討する。

## ■方法

NAVIGATE ESUS試験の対象(50歳以上、画像診断でESUSと確定)で、登録時の左室機能が評価された例のサブ解析。リバーロキサバン15mg 1日1回投与群とアスピリン100mg 1日1回投与群に無作為に割り付けた。左室収縮不全は、局所壁運動異常があるか、主治医判断により中等度以上の収縮不全と診断されたもの。

## ■対象

7,107例(平均67歳、男性62%、高血圧77%、糖尿病25%)のうち、左室収縮不全ありは502例(平均67歳、男性74%)。リバーロキサバン投与3,552例、アスピリン投与3,555例。

## ■主要転帰

脳卒中再発+全身性塞栓症。ITT解析。

## ■結果

10.4カ月(中央値)の追跡で、主要転帰の発生は左室収縮不全のない例ではリバーロキサバン群(5.3%/年)とアスピリン群(4.5%/年)の間で差はな

かった(ハザード比1.16、95%信頼区間0.93-1.46)(図)。しかし収縮不全のある例ではリバーロキサバン群(2.4%/年)の方がアスピリン群(6.5%/年)より有意に少なかった(0.36、0.14-0.93)(図)。重大な出血は左室収縮不全のある例では5例と少なかった(リバーロキサバン群5例、アスピリン群0例)。

## ■結論

左室収縮不全のあるESUS例ではリバーロキサバンはアスピリンに比べて脳卒中再発+末梢塞栓症を抑制した。

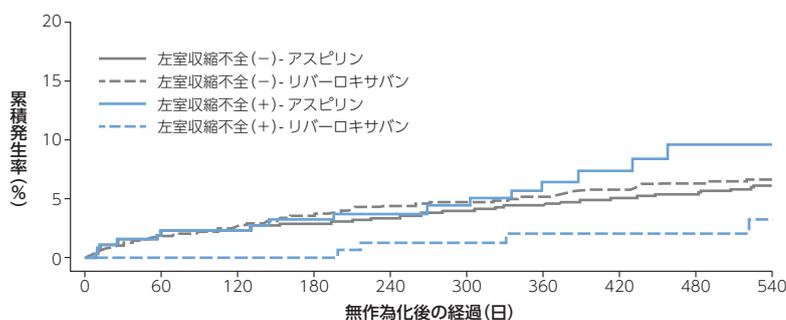


図 左室収縮機能と薬剤別の主要転帰の累積発生率

## 解説

塞栓源不明の脳塞栓症の再発抑制における直接型抗凝固薬(DOAC)の有効性をアスピリンと比較した無作為化試験(NAVIGATE ESUSとRESPECT ESUS)は、いずれもDOACの有効性を示すことができなかった。そもそもESUSの原因は多岐にわたり、そのため抗凝固薬の有用性が示されなかった可能性が高い。ある種の左室収縮不全(急性心筋梗塞後、高度の左室収縮不全など)では、左室内血栓形成から心原性塞栓症を起こす危険があり、抗凝固薬がその予防に有効であることが示されている。これまでの無作為化試験ではESUS全体に対してはDOACの有効性は示されなかったが、ESUSのうち特に左室収縮不全がある例では左室内にできた血栓が塞栓源となり、DOACの再発予防効果が期待されることが示された意義は大きい。ただしわが国では、このような例に対するDOACの適応は承認されていないことに注意したい。

## 人工知能などを活用した「プログラム医療機器」について

### 人工知能などを活用したプログラム医療機器の市場拡大に期待感

スマートフォンのアプリやAI(人工知能)などを用いて、診断や治療に寄与する「プログラム医療機器」(SaMD)の注目度が急速に増している。富士経済が今年5月に発表した調査によると、治療用アプリなどのデジタル治療システムの国内市場規模は2035年に「2,863億円」(21年度比2.863倍)に、AIを活用した画像診断システムは「110億円」(同18.3倍)と見込んでいる。製薬企業や医療機器メーカーといった「既存のプレーヤー」にとどまらず、スタートアップ企業などの「さらなる新規参入」も予想され、成長産業としての期待感も高まっている。

そうしたなかで厚生労働省は、海外で使われている最先端の医療機器が、国内で使用できるまでの時間差が生じる「デバイス・ラグ」を繰り返さないよう、SaMDの審査迅速化に着手している。ただ、諸外国と比べて、薬事承認の取得までに余計に時間がかかり、保険適用された品目も一握りにとどまっているとみる政府の規制改革推進会議は、バージョンアップを繰り返すSaMDのアップデート後の有効性の状況を、審査を担当するPMDA(医薬品医療機器総合機構)があらかじめ開発事業者を確認できることなどを条件に、審査を簡略化するよう提言した。さらに、「SaMDラグ」を解消し、(中略)わが国が世界をリードしていけるよう、2022年度の診療報酬改定で、「医療保険上の評価の明確化」を求めた。

### 診療報酬改定で「加算」や「特材価格設定」ができると明確化

「審査の簡素化」に向けては、今後、厚生労働省を中心に検討していくことになるが、「医療保険上の評価の明確化」は、22年度の診療報酬改定に合わせて実施するとされた。厚生労働省は、規制改革推進会議からの宿題に対し、診療報酬点数表の「医学管理等」のなかに、「プログラム医療機

器等医学管理加算」と、「特定保険医療材料」の項目を設定すると回答した。つまり22年度改定で、SaMDに対する評価として、「医学管理加算」や「特材価格の設定」ができることを明確に打ち出したといえる。

「医療保険上の評価の明確化」を受けて、実質的に初めての事例となったのが、スタートアップのCureApp社が開発した、ニコチン依存症に用いる「治療用アプリ」。スマートフォンで、禁煙を促すメッセージや動画を配信することで、禁煙外来と次の再診まで、医師が介入できない空白期間を埋めることで、禁煙の成功率を高めるものだ。すでに医療保険で暫定的に評価されていたが、今年4月から「禁煙治療補助システム指導管理加算(140点)」「禁煙治療補助システム加算(2,400点)」という、「医学管理に対する加算」が新設された(図表を参照)。

厚生労働省は、診療報酬でSaMDの評価の明確化とともに、評価の視点も明らかにした。具体的には、「医師の働き方改革」の視点を入れ、医師の診療をサポートするSaMDについては、「より少ない医療従事者で同等の質が確保できる」ケースについて、「診療報酬点数の施設基準を緩和する」との可能性も示唆した。

このほか、SaMDを用いた医療技術と保険診療と併用する「保険外併用療養費制度」の活用が可能であることも周知。保険導入に向けてデータを集めながら、臨床現場で使用できるとした。企業サイドが保険導入を前提としないSaMDについては、差額ベッドなどと同様に「選定療養」として取り扱いができることも検討することも新たに盛り込んだ。

### 【関連ホームページ】

● <https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000920433.pdf>  
(P13~15にプログラム医療機器の記載有)

### 図 手術等の医療技術の適切な評価

#### 新規保険医療材料等に係る技術料の新設

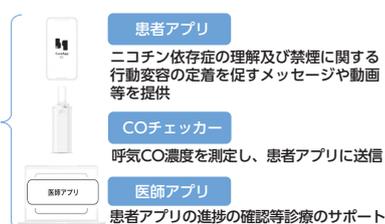
(新) 禁煙治療補助システム指導管理加算 140点  
(新) 禁煙治療補助システム加算 2,400点

#### 【技術の概要】

- バレニコリンを使用して禁煙治療を行うニコチン依存症患者に対して、アプリや呼気一酸化炭素濃度測定器を併用の上、標準禁煙治療プログラムを実施する。

#### 【算定要件】 (概要)

- 区分番号B001-3-2に掲げるニコチン依存症管理料の1のイ又は2を算定する患者に対して、禁煙治療補助システムに係る指導管理を行った場合に、当該管理料を算定した日に1回に限り加算する。
- 禁煙治療補助システムを使用した場合は、禁煙治療補助システム加算として、2,400点を更に所定点数に加算する。



(出典：厚生労働省令和4年度診療報酬改定の概要 医療技術 P27 より抜粋)