

1)

担当：小林祥也

題： GLP-1 受容体作動薬は胆嚢・胆道系の疾患のリスクと関連がある

結論： GLP-1 受容体作動薬を高用量、あるいは長期間使用したり、減量治療のために使用すると胆嚢、胆管疾患のリスクが高くなる。

原題： He L et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonist use with risk of gallbladder and biliary diseases: A systemic review and meta-analysis of randomized clinical trials.

JAMA Intern Med 2022 Mar 28; [e-pub]. (<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0338>)

本文： GLP-1 受容体作動薬(リラグルチド、エキセナチド、セマグルチド)は糖尿病、肥満などの治療に用いられる。しかし、無作為試験では GLP-1 受容体作動薬は胆嚢疾患の頻度が上がることが指摘されている。その関係性に関して 76 個の試験(平均年齢 58 歳、103000 人の参加者)をメタ解析した。試験デザインは GLP-1 受容体作動薬とプラセボ、あるいは GLP-1 受容体作動薬以外の薬剤との比較試験で、60 試験では対象者は糖尿病患者で、13 試験では肥満患者、残り 3 試験ではその他疾患患者が対象であった。その結果、GLP-1 受容体作動薬群では胆嚢、胆管疾患(胆嚢結石、胆管閉塞、狭窄、胆管、胆石疝痛、瘻孔、嚢胞、胆管炎など)の相対リスクは 37%上昇していた。絶対リスク差としては 1 年間で 1 万人患者において 27 回イベントが起こる結果であった。また、GLP-1 受容体作動薬治療にて胆嚢結石が 27%、胆嚢炎が 36%、胆管疾患が 55%、胆嚢摘出術は 70%とリスクは高くなっていた。また治療期間が長く、容量が多いとよりその関係性が高くなっていた。さらに、肥満に対する減量治療として用いた場合もその他治療目的より胆嚢、胆管疾患への罹患リスクが高くなっていた。

コメント: (Paul S. Mueller, MD, MPH, FACP)

GLP-1 受容体作動薬を特に減量治療として、高用量、長期に使用すると、胆嚢、胆道疾患リスクが高くなる。しかし、その絶対リスクは小さい。GLP-1 はコレシストキニンの分泌を抑え、胆嚢の収縮を抑制するため生物学的にはこの結果は起こり得る。

2)

担当：星野

題： Epstein-Barr ウイルス感染が多発性硬化症のリスクを増大させるメカニズム

結論： EBV 蛋白と MS プラーク（脱髄巣）に発現する分子間の分子模倣は自己免疫によって生じると考えられる。

原題：

Lanz TV et al.

Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBNA1 and GlialCAM.

Nature 2022 Mar 10; 603: 321.

Wekerle H. Epstein-Barr virus sparks brain autoimmunity in multiple sclerosis.

Nature 2022 Mar 10; 603: 230.

Mullard A. The quest to prevent MS – And understand other post-viral diseases.

Nature 2022 Mar 10; 603: 784.

本文： 近年の大規模疫学調査により、Epstein-Barr ウイルス（EBV）感染が多発性硬化症（MS）発症に関与する一因子であることがわかった。新規の EBV 感染により健康成人の MS 発症リスクは 32 倍となる。（NEJM JW Gen Med Mar 1 2022 および Science 2022;375:296）

しかしこの調査ではウイルスがどのような仕組みで MS のきっかけとなるか、病理学的な説明は明らかにされていない。

スタンフォードの研究で、EBV 蛋白の構造の一部である EBV 核抗原 1（EBNA1）が GlialCAM、つまりアストロサイト及びオリゴデンドロサイト（ミエリン生成細胞）に多く含まれ、MS プラークに多く発現する分子と非常に似通っていることが示された。分子模倣の一例として、EBNA1 に対する抗体は GlialCAM にも結合する。この抗体は MS 患者の 3 つの集団において、コントロール集団（健常者ないし神経炎が認められない集団）に比べ高値であった。MS 様の臨床的、病理的特徴を持つマウスに EBNA1 分子を注射すると、EBNA1 と GlialCAM 両方に対する抗体を生成し、臨床的並びに病理学的な異常所見が悪化した。

コメント： 私の調べた限りでは、最近の 2 つの研究で EBV 感染が MS の進行において大変重要で恐らく必須の因子であることが証明された。しかし EBV 感染は十分条件ではない。世界人口の 95% が成人期までに EBV に感染しているが、MS の発症は 1% 以下である。いくつかの EBV ワクチンの治験が進行中であり、10～15 年後に MS のリスクが減少するかが判明するであろう。