

1)

担当：小林 祥也

題：メトホルミンは肝細胞癌のリスクを下げるか？

結論：糖尿病や非アルコール性脂肪性肝疾患を合併する患者において、メトホルミン単剤治療と厳格な血糖コントロールは肝細胞癌のリスクを下げる

原題：

Kramer JR et al. Effect of diabetes medications and glycemic control on risk of hepatocellular cancer in patients with nonalcoholic fatty liver disease.

Hepatology 2022 Jun; 75:1420

本文：疫学的に糖尿病と非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) との関連性は以前から確立されている。さらに、NAFLD は炎症と肝硬変による引き起こされる肝細胞癌のリスクファクターの一つである。こうした観点からみると、厳格な血糖コントロールあるいは血糖降下剤が肝細胞癌のリスクを軽減するのではないかと考えられる。今回の研究では、2004 年から 2008 年まで、2 型糖尿病と NAFLD の両者と診断された患者 86000 名を対象とした。10 年間の観察期間において約 500 例で肝細胞癌を発症した。さまざまな因子を調整して分析した結果、メトホルミン単剤治療群では、糖尿病治療薬がない症例と比較して肝細胞癌の発症リスクが有意に低下していた (HR 0.77)。その他治療薬では有意な結果は得られなかった。厳格な血糖コントロール群 (HbA1c <7%) でも有意に肝細胞癌の発症リスクが低下した (HR 0.68)。

コメント (Allan S. Brett, MD) :

メトホルミンが肝細胞癌の抑制効果をもつことは明らかなようだ。メトホルミンが抗腫瘍効果を持つことは *in vitro* でも示され、その他悪性腫瘍のリスクを軽減する研究もある。最近の研究ではその原因や効果を証明できていないが、本研究はメトホルミン単剤の効果を証明している。安定した血糖コントロールの維持にはメトホルミンと生活習慣の改善が重要である。今回の研究では新規

薬剤である SGLT-2 阻害薬、GLP-1 作動薬は含まれていないことも留意するべきである。

2)

担当：園山 祥之

題：ビタミン D サプリメントは骨折を予防するか？

結論：大規模な RCT の結果において、ビタミン D サプリメントは比較的健康な中高年者において骨折を予防しなかった。

原題：LeBoff MS et al. Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults.

N Engl J Med 2022 Jul 28; 387: 299

Cummings SR and Rosen C. VITAL findings -A decisive verdict on vitamin D supplementation.

N Engl J Med 2022 Jul 28; 387: 368

本文：多くの人々が“骨の健康”のためにビタミン D サプリメントを服用するが、定期的なビタミン D サプリメントの摂取が骨折を予防するといった、明確な臨床的な研究結果は示されていない。この最新の研究、一画期的な VITAL 試験—において 26000 例の比較的健康な地域社会に暮らす米国人（50 歳以上）が毎日ビタミン D 2000 単位摂取する群とプラセボ群に割り付けられた。参加者は 1 日 1200 mg を超えない範囲でのカルシウム摂取は許可され、約 20% の人が摂取していた。ベースライン時の 25-ヒドロキシビタミン D の平均値は 31ng/mL であった。

平均 5 年間の観察において、すべての骨折の頻度や、非椎体の骨折、股関節部の骨折において、ビタミン D 群とプラセボ群でほぼ一緒であった。副次評価項目である、「主要な骨粗しょう症性骨折」（すなわち 骨盤、手首、上腕、脊椎）においても 2 群間で同じ頻度であった。脆弱性骨折の既往、カルシウム摂取や骨粗しょう薬の有無といったサブグループ解析においても知見は得られなかった。ビタミン D サプリメントは、ベースラインの 25-ヒドロキシビタミン D レベルが 24ng/mL 未満（参加者の約 25%）または 12ng/mL（参加者の約 2%）のサブグループでも骨折を予防しなかった。

コメント：これらの結果は少なくとも 5 年間の観察期間に、ビタミン D サプリメントは

任意に抽出された中高年において、骨折予防効果を示さなかったことを明確に示している。特筆すべきことに、約半数の症例で(いくつかの研究所で不十分だとされる 25-ヒドロキシビタミン D の濃度)30ng/mL 未満であったが、これらの症例においてもビタミンDの摂取は骨折を予防しなかった。“ビタミンDサプリメントにおける決定的な裁決”と題された付随論説では、25-ヒドロキシビタミン D を定期的にチェックする臨床家たちが読むべきものである。論説委員は、“スクリーニングのために 25-ヒドロキシビタミン D を測ったり、ビタミンDの摂取を勧めたりすることをやめるべきだ”と結論付けている。しかし(例えば、日光を少し、もしくは全く浴びることができない人々といった)ある高リスクな集団においては、測定や治療を行うことはまだ価値があるだろうと認めている。

この研究における更なる視点について、Dr. Brett が論説委員の一人である Dr. Steven Cummings にインタビューしている。下記アドレスのインタビュービデオやポッドキャストを視聴することをお勧めします。

<https://viajwat.ch/3QIIV6f>

<https://podcasts.jwatch.org/>