

医大ケ丘通信 第99号



内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座の 10年間の歩みとこれから

大分大学医学部 内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座 教授

大分大学医学部附属病院 肥満・糖尿病先進治療センター センター長

柴 田 洋 孝

1. 講座の歴史と運営

本講座は、大分医科大学医学部 内科学第一講座として、1978年に初代教授である高木良三郎先生により開講され、坂田利家教授（第二代）、吉松博信教授（第三代）にわたり着実に発展して参りました。内科学講座の再編によって、2013年6月1日より内分泌糖尿病内科、膠原病内科、腎臓内科の3つの診療グループからなる内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座として新たにスタートして、昨年10年目の節目を迎えました。私どもの講座は旧総合内科学第一講座から内科再編により、講座出身者の先生方から構成される「内科第一（内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座）同門会」の会員数は減少しましたが、この10年間の間に計72名の新入局者を迎えることができ、現在は計256名まで増加しました。

また、講座運営に加えて、2020年10月から学長特命補佐（大学改革戦略担当）、2022年4月から病院長補佐（広報担当）を拝命し、大分大学や大分大学医学部附属病院の運営にも従事しております。これまで10年間の当講座の活動状況を振り返りご紹介させていただきます。

2. 臨床

当講座では、内分泌糖尿病内科、膠原病内科、腎臓内科の3つの診療グループが一丸となって臨床を行っています。臨床カンファレンスや回診はすべて一緒に行うことで自分の専門分野以外の疾患も診れる診断力の養成に努め、生活習慣病と免疫疾患の専門医の人材育成をしております。

(1) 内分泌糖尿病内科

ホルモンに着目した内分泌性高血圧、肥満症、糖尿病の3つの分野を強みとした診療を行っています。第一に、心血管病の合併が多い原発性アルドステロン症などの内分泌性高血圧を早期診断と治療に注力しています。また、本邦および米国の原発性アルドステロン症診療ガイドラインや高血圧治療ガイドライン作成（日本内分泌学会および日本高血圧学会）、褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン作成（日本内分泌学会）、副腎腫瘍取扱い規約作成（日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会・日本内分泌学会・日本内分泌外科学会）にも関わり、厚生労働省難治性疾患克服事業「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班でも2023年度より代表研究者となり、わが国のエビデンス構築や診断基準作成に尽力しております。さらに、2022年には

第95回日本内分泌学会学術総会、2023年には第27回日本内分泌病理学会学術総会を大分県内で主催し、2023年からは日本ステロイドホルモン学会の理事長に就任しました。学内では、原発性アルドステロン症の最適な治療方針を内分泌糖尿病内科、腎臓内科、腎臓外科、放射線科のチームOPAT(Oita university Primary Aldosteronism research Team)として大分大学認定研究チーム(BURST)に承認され英文論文として成果を発表しています。

第二に、肥満症の治療に伝統的に取り組んでいます。食事療法のみならず行動療法(グラフ化体重日記)とともに、大分大学医学部消化器外科と連携して肥満減量手術(袖状胃切除術)を実践しており、肥満治療では日本をリードする良好な成績をおさめています。手術は消化器外科で施行されますが、術前には内科的治療による減量が必須であり、栄養科と連携して食事運動療法および行動療法の指導を行っています。内科医師、外科医師、看護師、管理栄養士を中心としたチームで連携し、術前の手術リスク軽減につなげています。

第三に、肥満症との関連が強い糖尿病診療においては、最新の持続血糖モニターによる血糖変動の把握やインスリンポンプを使用することで、病態や血糖変動に合わせたより良い治療を提供するように努めています。

(2) 膠原病内科

分子標的薬の新薬が次々と臨床の現場に登場しており、これまで治療に難渋していた症例も良好に管理できるようになってきました。大分県下の重症症例の受け入れも積極的に行っており、年間の延外来患者数は徐々に増えております。2022年度には1万人を超え、最先端の治療を適切な患者さんに正しく、安全にお届けできる、専門外来を日々行っています。免疫領域の疾患は特に病状が多様であるため、治療抵抗性のTAFRO症候群や抗MDA5抗体陽性の皮膚筋炎に合併する急速進行性間質性肺炎など、既存の標準治療のみでは対応に苦慮する症例もしばしば経験されますが、合格ラインの診療ではなく、個々の患者に最善な医療を提供すべく、妥協のない診療を目指しています。診断困難例に対しても、様々な手法を駆使してできる限り診断に近づけるよう心がけています。

(3) 腎臓内科

腎疾患の発症から透析期まで幅広く診療しています。血尿・タンパク尿の患者さんには、可能な限り腎生検を施行し確定診断を行うよう努めています。治療はステロイド・免疫抑制薬など薬物療法が中心ですが、近年では生物学的製剤の使用も増加し、重症例には体外循環による治療(血漿交換、LDLアフェレーシスなど)も行っています。また、多職種(看護師・栄養士・薬剤師)と密に連携し生活指導や栄養指導を行うとともに、慢性腎臓病の新規治療薬として注目されているSGLT2阻害薬やミネラルコルチコイド受容体拮抗薬などを積極的に使用し、糖尿病関連腎臓病を含む慢性腎臓病の重症化予防対策を行っています。腎不全で腎代替療法が必要な場合は、2021年5月より開始した腎代替療法選択外来で患者さんやご家族と相談の上、血液透析・腹膜透析・腎移植の選択を行い、維持透析施設及び腎泌尿器外科学講座と連携して治療にあたっています。また、2018年10月より腹膜透析の導入、2020年4月より外来維持透析(当院で導入し大学近隣にお住まいの方のみ)も開始しています。

(4) 糖尿病性腎症重症化予防推進事業と肥満・糖尿病先進治療センターの開設

大分県-大分県医師会-大分大学の3者による糖尿病性腎症および慢性腎臓病の重症化予防に係わる連携協定(2019年12月25日)が締結され、本講座の内分泌糖尿病内科と腎臓内科の医師が中心となり大分県民の腎症重症化予防に関してリーダーシップをとって、2021年2月より内分泌・

糖尿病内科と腎臓内科が協力し、糖尿病性腎症重症化予防に向けた県内のステーションとして専門外来を設置しました。この外来では、患者を中心に地域と当科が連携して重症化予防に専念し、専門医による検査・治療だけでなく療養指導のエキスパートである専門看護師や管理栄養士による徹底した生活指導が行われ、その指導内容をかかりつけ医の先生方とも共有することで連携した重症化予防を行っています。透析導入で最多の原疾患である糖尿病性腎症から透析導入を減らすことは大分県民の健康維持や心血管病による死亡の減少のために厚労省のかかげる最重要課題の1つであり、医学部附属病院が係わるのは初めてであり我々としては講座をあげて尽力しております。

2023年4月には肥満糖尿病先進治療センターを開設し、センター長に就任いたしました。今後更なる他職種との連携を深め、肥満糖尿病治療や研究の発展に寄与できればと思います。

3. 研究

(1) 内分泌糖尿病内科

第一に、吉田雄一講師、尾関良則病院特任助教、宮本昇太郎医員を中心に、原発性アルドステロン症に関する様々な研究を行っています。診断では、CLEIA法による新しいアルドステロン測定法を用いたスクリーニング検査や機能確認検査におけるカットオフ値の再検討を行い、従来のRIA法より低値となり、LC-MS/MS相当値と近似する精密な測定値となることを見いだしました。また、24時間血圧測定結果と診療ガイドラインで推奨する機能確認検査の関連の検討から、経口食塩負荷試験は、疾患の診断だけでなく、夜間の高血圧やアルブミン尿との関連が強く、疾患の重症度も示すことを報告しました。さらに、MR拮抗薬による薬物治療は降圧効果や血清K濃度の補正だけではなくQOL改善効果があることや、造影剤アレルギーがある原発性アルドステロン症患者で手術適応が推測される症例では、MRI造影剤を用いた局在診断が有用であることなども明らかにし、頻度が高い本症では、患者さんが希望する治療選択を行っていくShard decision makingを目指しています。また、基礎研究として、永井聡（大学院）がアルドステロンの受容体に関する研究を行っています。

第二に、正木孝幸教授（医学部看護学科）、後藤孔郎教授（福祉健康科学部）、野口貴昭（大学院）、松田直樹（大学院）、佐田健太郎（大学院）を中心に肥満症の研究を行っており、肥満症における全身性臓器の炎症は、脾臓由来IL-10合成能の低下が寄与していることや、消化器外科と共同で行っている高度肥満症患者に対する肥満外科手術（袖状胃切除術）における血圧や体組成、特に筋肉への影響やGLP-1受容体作動薬による体組成や食習慣への影響の検討も進めています。

第三に、岡本光弘助教、福田顕弘学内講師、佐田健太郎（大学院）を中心に、糖尿病に合併する慢性腎臓病の重症化予防に関する臨床研究も進めています。透析導入者が比較的多い大分県では、糖尿病の腎症重症化は前述のように大分県の事業として行っています。佐田健太郎医員と日高周次（厚生連鶴見病院・糖尿病代謝内科部長）らは、eGFRが保たれている糖尿病患者の中でもeGFRの急激に低下する年次変化を示す患者群（rapid decliners）群では、早期からSGLT2阻害薬の治療を行うことにより、治療介入後3年間にわたりeGFR低下を緩やかに修正できることを見いだしました。アルブミン尿や尿沈渣中ポドシンmRNA等のバイオマーカーを活用して、大分県内の糖尿病性腎症重症化予防の推進を目指してまいります。

(2) 膠原病内科

尾崎貴士助教を中心に、炎症を制御する脂質の研究の中で、感染予防医学講座の小林隆志教授のご指導の下で、パルミトイルエタノールアミド（PEA）がSLEの発症機序に関連するとされているToll様受容体9（TLR9）刺激を介して生じる様々な炎症病態を抑制する働きを持つことを新たに

見出しています。また、臨床研究では、ANCA関連血管炎におけるリツキシマブの有用性や、サイトメガロウイルス感染症の合併リスク、全身性エリテマトーデスにおけるヒドロキシクロロキンの有用性などについて検討し、一部を主要な学会で発表するなどしております。尾崎貴士助教、梅木達仁病院特任助教を中心に、これからも日常診療を足掛かりにして難治性病態診療の発展に貢献できるような新たな知見を見出すことを目指して研究を遂行してまいります。

(3) 腎臓内科

基礎研究は、福田顕弘学内講師、工藤明子病院特任助教、鈴木美穂助教（大学院）、栗本遼（大学院）を中心に、慢性腎不全の動物モデルにおける尿毒素物質によるミネラルコルチコイド（MR）活性化の関与、糖尿病性腎症および肥満関連腎症モデル動物におけるポドサイト障害に着目したMR拮抗薬やSGLT2阻害薬の有効性、ネフローゼ症候群の診断・鑑別に有用な尿中バイオマーカーの探索などを検討し、国内外の学会発表を行うなど少しずつ成果を挙げています。また、竹野貴志（大学院）は、細胞生物学講座の花田俊勝教授のご指導の下で、Zebra fishを用いてポドサイト障害や糖尿病性腎症の研究を進めており、新規性の高い研究として期待されています。臨床研究では、中田健助教を中心に、腎生検病理組織の採取糸球体個数の適正判別におけるベイズの定理の応用やDPCデータ、レセプトデータを用いたリアルワールドの透析患者の診療パターンの解析、透析導入日の予測などの独自性のある研究を行い、数本論文として発表しました。また、内田大貴病院特任助教は腎性貧血とヘプシジンの関連についての検討や腹膜透析患者のコホート研究などを進めています。さらに、糖尿病性腎症の早期診断に用いられるアルブミン尿は心血管疾患の予後とも関連しますが、尿沈渣中ポドサイトmRNAがアルブミン尿よりも早期に上昇することを見出し、糖尿病性腎症の早期診断に有用であることを明らかにしました。福田顕弘学内講師はこれらの一連の研究成果により大分大学中塚医学賞、日本腎臓学会Clinical Scientist Award、大分大学学長表彰を受賞しました。

4. 教育

3診療科が集う各種カンファレンスを定期的実施しており、臨床・研究のそれぞれにおいて活発な議論を行いつつ、互いに最新知見をアップデートできるよう心がけています。学生や研修医にも参加していただき、疑問をもつこと、その解決に向けて妥協せず調べること、そしてその成果を発信することが学べるように努めています。その一環として研究室配属（医学部4年生）で担当した研究テーマの学会発表や論文文化も積極的に行っております。若手医師には、臨床の技術のみならず、議論する力・発信する力を身に付けていただくことが重要だと考え、これを教育の柱としています。

5. おわりに

大分県は人口当たりの糖尿病、脳血管障害、慢性腎臓病の罹患率が高く、また人口当たりの透析患者数も全国5位と多いです。高血圧、糖尿病、肥満症などの生活習慣病は自覚症状に乏しく、病院を受診した時には病態がかなり進行してしまっていることも残念ながら多いのが現状です。これら生活習慣病の発症を減らし健康寿命を増進するためには、かかりつけ医と専門医の医療連携システムが不可欠であり、大分市などとも協力しながら、この連携性を高める努力をしています。

また当講座はこれまで、旧第一内科から講座再編後も、新しい優秀な入局者を毎年迎えることができています。そして現在も多くの医局員を地域に派遣し、地域医療を支えているものと自負しています。また、私たちの講座では女性医師も多く在籍しており、産休、育休などで一旦キャリアを

中断しても、その後再び復職して専門医の取得など医師としてのキャリアパスを継続している医師が多数おり、その前例を見てまた新しい女性医師の入局につながっております。これからの時代は、女性医療人の活躍に大きな期待が寄せられており、当講座としてはその模範的な持続可能なケースをこれからも目指してまいります。

県医師会会員の先生方にも様々なご支援をいただきたく、何卒よろしく願いいたします。

