

# 第1分科会 内科学会

—第 335 回 日本内科学会九州地方会—  
—第 71 回 日本内科学会九州支部生涯教育講演会—

- ◇日時：令和3年11月14日（日）  
九州地方会 8：30～12：30  
生涯教育講演会 13：00～16：10
- ◇会場：九州地方会 Web配信のみ  
生涯教育講演会 沖縄県医師会館 3階ホールおよび Web配信  
〒901-1105 南風原町字新川 218-9 TEL：098-888-0087
- ◇会長：琉球大学 大学院 医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学 講座（第二内科）  
教授 益崎 裕章

## —プログラム—

### 【第71回生涯教育講演会】

座長：琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）  
教授 益崎 裕章

（13：00～13：45）

1. 「糖尿病性腎臓病の診断と治療の問題点」  
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学  
教授 和田 淳 先生

（13：45～14：30）

2. 「全身性エリテマトーデスと免疫制御薬」  
北海道大学大学院医学研究院 免疫・代謝内科学  
教授 渥美 達也 先生  
～ 休憩 10分 ～

（14：40～15：25）

3. 「糖尿病合併症としての脂肪肝の診かた」  
金沢大学大学院 医学系研究科 内分泌・代謝内科学分野  
教授 篁 俊成 先生

（15：25～16：10）

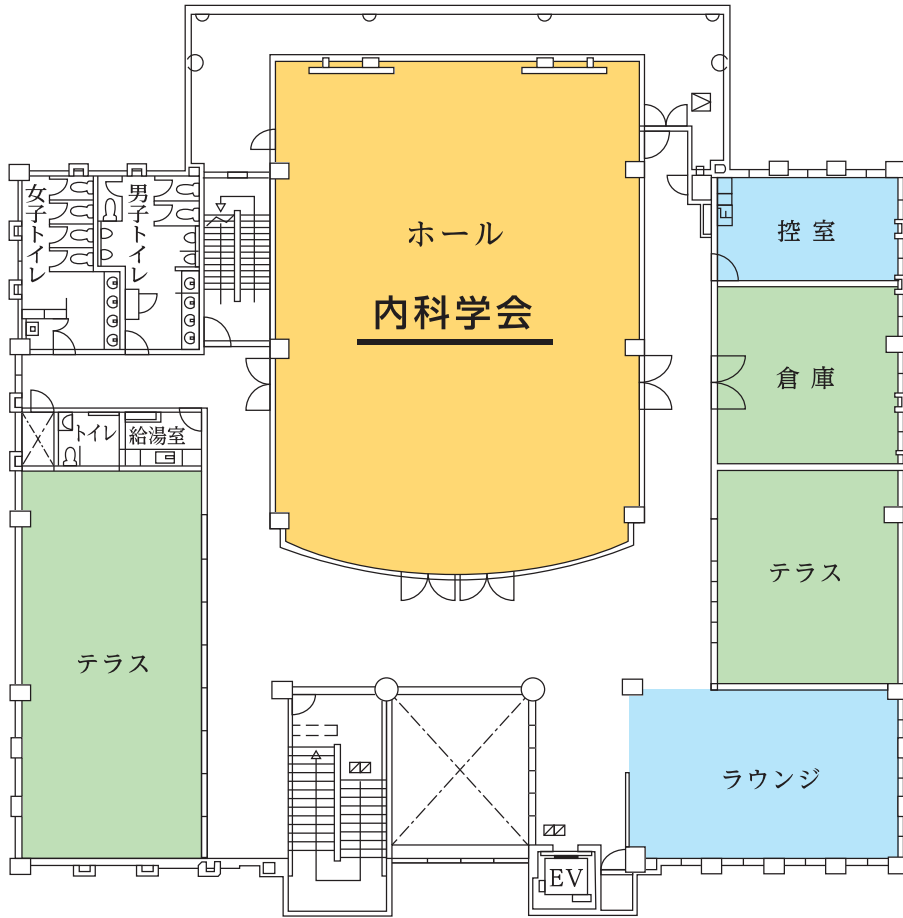
4. 「一般内科医とともに考える血液疾患の治療最前線」  
慶應義塾大学 名誉教授 岡本真一郎 先生

第121回  
九州医師会医学会

# 現地会場フロアMAP

## 沖縄県医師会館

### 3階ホール



13:00 ~ 16:10

日本内科学会九州支部  
生涯教育講演会

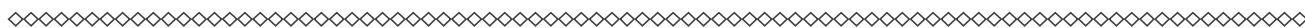
第 335 回 日本内科学会九州地方会  
《 Web 開催 》

開 催 日：令和 3 年 11 月 14 日（日） 8：30 ～ 12：30

会 場：Web 開催（会場設定はありません）

発 表 形 式：事前に投稿された発表動画データを 5 分間配信し、その後 2 分間  
演者と座長、参加者にて zoom 上で質疑応答

認定更新単位：5 単位



第 71 回 日本内科学会九州支部生涯教育講演会  
《会場および Web 配信のハイブリッド開催》

開 催 日：令和 3 年 11 月 14 日（日） 13：00 ～ 16：10

会 場：沖縄県医師会館および Live 配信のハイブリッド開催  
沖縄県医師会館（3 階ホール）  
南風原町字新川 218-9 TEL：098-888-0087

認定更新単位：5 単位

参 加 費：1,000 円

Web参加

事前参加登録の際にクレジットカード・銀行振込にて事前振込

会場参加

当日、現地会場にてお支払いください。なお、事前登録の際に  
お振込みされた方は、領収証をお示しください。

(注) 終了後のオンデマンド配信は行いませんので、ご注意ください。

第121回九州医師会医学会 第1分科会 内科学会

挨拶

第1分科会 内科学会 会長 益崎 裕章  
(琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・  
血液・膠原病内科学講座 第二内科 教授)

121回の輝かしい歴史を刻む九州医師会医学会 第1分科会 内科学会の会長を仰せつかりました 琉球大学 大学院 医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座 (第二内科)の益崎で御座います。

変異型コロナウイルス蔓延の状況下では御座いますが、感染対策を万全に尽くしたうえで、開催に向けて準備致しております。九州医師会医学会 内科学会に関連する諸先生方におかれましては 奮っての御参加・御視聴を何卒宜しく御願ひ申し上げます。

恒例の午前の症例報告に加え、午後からは生涯教育講演会を企画しており、糖尿病性腎臓病の診断と治療の問題点 (岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学 和田 淳 教授)、全身性エリテマトーデスと免疫制御薬 (北海道大学大学院 医学研究院 免疫・代謝内科学 渥美 達也 教授)、糖尿病合併症としての脂肪肝の診かた (金沢大学大学院 医学系研究科 内分泌・代謝内科学分野 篁 俊成 教授)、一般内科医とともに考える血液疾患の治療最前線 (慶應義塾大学 岡本 真一郎 名誉教授)と、当代随一のエキスパート、4名の先生方に現地会場で御登壇戴く予定で御座います。

本会の開催に向けましては九州医師会連合 会長・沖縄県医師会 会長の安里 哲好先生、琉球大学大学院医学研究科 感染症・呼吸器・消化器内科学講座(第一内科)藤田 次郎 教授、琉球大学 大学院 医学研究科 循環器・腎臓・神経内科学講座 (第三内科)大屋 祐輔 教授より格別の御高配・御指導を賜りました。ここに深甚の感謝の意を表します。

## 生涯教育講演1

## 糖尿病性腎臓病の診断と治療の問題点

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

腎・免疫・内分泌代謝内科学

教授 和田 淳

糖尿病性腎症は典型的には、年余にわたって次第に蛋白尿が増加し、微量アルブミンから顕性蛋白尿を経て、ネフローゼ症候群に至る。そのころには糸球体濾過量が著明に低下して腎不全に至る。一方近年レニンアンジオテンシン系(RAAS)阻害、スタチンによる脂質異常症の管理、SGLT2阻害薬やGLP-1受容体刺激薬の登場、生活習慣の改善も含めた集約的治療の進歩、さらには高齢者の増加による加齢の影響もあり、アルブミン尿が増加せずに、糸球体濾過量が徐々に低下する症例も見受けられる。蛋白尿が陰性の場合、急速な腎機能の悪化がない限り腎生検を施行することはないので、こういった非典型的な症例は従来の臨床病理学的な概念である「糖尿病性腎症」と呼称するには抵抗感がある。このような症例も包含する概念として糖尿病性腎臓病(DKD)が世界的に使用されるようになった。

DKDの概念は糖尿病患者の腎臓合併症に気を配り、評価を奨励するという点で意義深く、新薬開発の治験において患者のエントリーも促進すると考えられる。しかしDKDの範疇に入る患者は種々の病態と異なるリスクを有しており、病態や予後を予測するアルブミン尿に代わるバイオマーカーの開発が必要と考えられる。我々はレクチンアレイを用いて、ハイスループットに45種類の異なる特異性を持ったレクチンに結合する尿中糖鎖をそれぞれ定量化し、糖尿病患者における尿中糖鎖排泄の意義を検討した。2型糖尿病患者680人において、ベースライン(2012年)の尿中糖鎖排泄量とアウトカム(ベースラインからの30% eGFR declineまたはESRDによる腎代替療法開始)との中央値4年の観察期間中に63人がアウトカムを発症した。ベースラインのアルブミン尿やeGFRで調整した多変量Cox回帰モデルでアウトカムに有意に関連していた尿中糖鎖を認識するレクチンとその認識糖鎖はSNA (Sia  $\alpha$  2-6Gal/GalNAc)、RCA120 (Gal  $\beta$  1-4GlcNAc)、DBA (GalNAc  $\alpha$  1-3GalNAc)、ABA (Gal  $\beta$  1-3GalNAc)、Jacalin (Gal  $\beta$  1-3GalNAc)、ACA (Gal  $\beta$  1-3GalNAc)であった(Diabetes Care. 41(8), 1765-1775, 2018)。さらに同じ患者で中央値5年観察期間中の心血管イベントとの関連を検討したところ、ハイマンノース構造を認識するUDA, Calsepaの糖鎖シグナル高値が心血管イベントの危険因子であった(Frontiers in Cardiovascular Medicine 8, 668059, 2021)。従って、2型糖尿病患者におけるこれら尿中糖鎖排泄量は、DKDや心血管病の病態ならびに予測予測のマーカーであると考えている。

DKDの治療においてはSGLT2阻害薬、GLP-1受容体刺激薬、非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRB)の有用性のエビデンスが次々と報告されている。またエンドセリン受容体拮抗薬、バルドキシロンメチル、ASK1(apoptosis signal-regulating kinase 1)阻害薬、Soluble Guanylate Cyclase刺激薬などの薬剤の治験も動きがあり、今後の展開が期待される。

## 生涯教育講演2

## 全身性エリテマトーデスと免疫制御薬

北海道大学大学院医学研究院

免疫・代謝内科学

教授 渥美 達也

全身性エリテマトーデス (SLE) は、代表的な全身性自己免疫疾患であり、臨床的多様性はむしろこの疾患の定義である。たとえば、糖尿病の診断における血糖値、肺癌の診断における病理所見は、それぞれの疾患の診断を確定させる検査所見であり、診断のゴールドスタンダードである。一方、多様性を特徴とするSLEには、このようなゴールドスタンダードが存在しない。そこで、診療、福祉（特定疾患制度）、臨床研究などに必要なのがSLEの定義であり、この目的に使用されるのがSLEの分類基準である。現在はアメリカリウマチ学会（ACR）の分類基準が本邦でも用いられているが、改訂の予定となっている。本講演の前半では、SLEの分類基準を比較し、それらを診療にどう生かすか議論する。

SLEに対する大量のステロイド投与による治療が確立してから患者の生命予後は著しく改善したが、SLE本来の慢性臓器病変に長期大量ステロイドの合併症が加わると、morbidityという点ではとても予後良好とはいえなかった。近年、免疫抑制剤を中心とした寛解導入や維持が可能となり、予後を改善して合併症の少ない治療方法が議論されている。

現在、本邦でSLEの治療薬として承認されている薬剤は、シクロフォスファミド(CY)、アザチオプリム、ヒドロキシクロロキン(HCQ)とベリムマブがある。また、ループス腎炎がある場合には、タクロリムス、ミコフェノレート(MMF)、ミゾリビンが加わる。米国ではI型インターフェロン受容体をターゲットにしたアニフロルマブがSLEに、強力なカルシニューリン阻害剤であるボクロスポリンが承認され発売待ちである。これらをどう選んでステロイドと組み合わせるのが適切だろうか？

JCRと厚労省研究班（自己免疫班）では、グレード法によるSLEの診療ガイドラインを作成した。このガイドラインは、基本的にSLEの治療にあたる専門医を対象にかかっている。エビデンスレベルのみならず本邦でのSLEの診療の現状を鑑み、各病態に対する治療の推奨強度を「推奨する」「考慮する」「提案する」の3段階に評価してコンセンサスを得た。特に、免疫抑制薬をいかに有効に使用するかについて、重要な推奨文が記載されている。他国のSLEガイドラインも参照して本ガイドラインの意義を議論したい。

## 生涯教育講演3

# 糖尿病合併症としての脂肪肝の診かた

金沢大学大学院 医学系研究科  
内分泌・代謝内科学分野  
教授 篁 俊成

日本人では軽度の肥満から代謝異常が増大する。その背景に脂肪組織以外の臓器への異所性脂肪蓄積が寄与している。糖尿病に随伴する高血糖、インスリン抵抗性、脂質異常症は、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）の病理を増悪させる。逆に、肝臓はエネルギー恒常性維持に中心的役割を演じているため、脂肪化した肝臓がさらなる代謝異常を形成する可能性もある。本講演では、前者の見地から、糖尿病合併症としてのNAFLDの病態、診断、治療を概説したい。

### 1 慢性肝疾患と糖尿病のクロストーク

C型慢性肝炎の病理学的進展（Metabolism 56:1682-8, 2007）と発癌（Am J Gastroenterol 102:1-8, 2007）には、糖尿病が独立して関与する。高血糖あるいはインスリン作用減弱が炎症・線維化を促進させる可能性がある。加えて、糖尿病関連ヘパトカインselenoprotein PのmRNAがウイルス感染に対する自然免疫応答を減弱させる可能性がある（Cell Host Microbe 25:588-601, 2019）。

### 2 NAFLD診断のコツとピットフォール

まず皮膚所見と一般血液・生化学データから隠れNASH（非アルコール性脂肪肝炎）を見出したい（日本内科学会雑誌 108:729-746, 2019）。肝病理はどの臓器のインスリン抵抗性と関連するのであろうか。

### 3 NAFLD自然歴からのメッセージ

連続肝生検による臨床病理学的検討（Diabetes Care 33:284-286, 2010）から、糖尿病を合併するNAFLD患者では、高血糖が肝臓の炎症・線維化を促進するDiabetic steatohepatitisの病理が見えてきた。

### 4 肝保護を見据えた糖尿病治療のあり方

どのような血糖制御がNAFLD患者の肝脂肪化・炎症・線維化を抑えるのだろうか。肝病理をエンドポイントとしたRCT（Diabetes Ther 11:549-560, 2020）の結果から考察したい。



## 生涯教育講演4

## 一般内科医とともに考える血液疾患の治療最前線

慶應義塾大学

名誉教授 岡本真一郎

40年前には不治の病であった造血器腫瘍は、化学療法そして大量の抗がん剤投与・全身放射線照射を可能とする造血幹細胞移植の導入によって、根治が期待できる疾患となった。さらに非血縁者の善意を患者さんに届ける骨髄/臍帯血バンクの整備、ハプロ移植の導入によって、同種造血幹細胞移植はより多くの患者さんの根治療法として盛んに施行されている。しかし、移植前の強力な治療と移植後の同種免疫反応による抗腫瘍効果によって造血器腫瘍の根治を目指す移植にも限界がある。いずれの効果も造血器腫瘍特異的ではなく、正常臓器・組織の致命的障害をもたらし、成績のさらなる向上が得られていない。また、支持療法の進歩と移植法の工夫によっても、高齢者への適応は限られている。

しかし最近では、さらなる治療成績の向上を目指して、移植に替わる新たな治療法の実臨床への導入が進んでいる。分子標的療法と細胞免疫療法である。ここには、次世代シーケンス技術による遺伝子解析によって、これまで形態を中心として認識されていた造血器腫瘍の多様性が明らかにされたこと、抗体及び細胞治療に不可欠な創薬技術が格段の進歩を遂げたことが大きく貢献している。そして、従来の化学療法・造血幹細胞移植といった非特異的な治療から、より選択的な治療へのパラダイムシフトが着実に進んでいる。B細胞性リンパ腫に対する rituximab、慢性リンパ性白血病に対する BTK 阻害剤、多発性骨髄腫に対する proteasome 阻害剤、免疫調整薬、そして CD 38 に対する抗体療法、骨髄系種においては、慢性骨髄性白血病に対するチロシンキナーゼ阻害剤、骨髄性白血病に対する BCL2 阻害剤と枚挙に暇がない。さらに治療の選択性を高め選択的に免疫細胞を腫瘍細胞に拙速させる二重特異性抗体薬や CART 細胞療法の開発・導入が進んでいる。

しかし、これらの選択的治療においても、その off target 効果による副作用の克服は重要な課題である。加えて、治療対象となる患者さんの多様化も進んでいる。長期の入院を必要とする治療から、経口薬を中心とした治療も導入され、治療だけでなく QOL を保った生存期間の延長という新たな治療目標がより重要視されるようになった。さらに、これらの治療を導入する中で、患者さんの高齢化、医療費の高騰も、我が国にとって重要な課題である。

今回は、一般内科医が知っておくべき血液疾患の最前線として、特に血液内科医と連携して診療を行う可能性のある造血器腫瘍の治療について概説し、この領域における専門医と一般内科医との連携の在り方について一緒に考えてみたい。