

1. 心臓リハビリテーションの最前線

埼玉医科大学国際医療センター心臓リハビリテーション科 牧田 茂

心臓リハビリテーションとは：日本心臓リハビリテーション学会では、心臓リハビリテーション（以下心臓リハ）を以下のように定義している。「心臓リハビリテーションとは、心血管疾患患者の身体的・心理的・社会的・職業的状态を改善し、基礎にある動脈硬化や心不全の病態の進行を抑制あるいは軽減し、再発・再入院・死亡を減少させ、快適で活動的な生活を実現することをめざして、個々の患者の医学的評価・運動処方に基づく運動療法・冠危険因子是正・患者教育およびカウンセリング・最適薬物治療を多職種チームが協調して実践する長期にわたる多面的・包括的プログラムをさす。」まとめると、疾病管理と運動療法を核として、患者や患者家族のヘルスリテラシーを高め、心血管疾患の予防と予後改善ならびにQOL (quality of life) 向上を目指すことになる。

心臓リハビリテーションの対象疾患：心臓リハの対象疾患は拡大してきており、狭心症、心

筋梗塞や開心術後（冠動脈バイパス術や弁膜症手術）のほかに、慢性心不全、閉塞性動脈硬化症、大動脈疾患のみならず肺高血圧症、不整脈に対する心臓リハの重要性も認識されてきている。慢性心不全や急性心筋梗塞に代表されるように、心臓リハは自覚症状や運動耐容能の改善、QOL向上や予後の改善、再入院予防について明らかに効果が認められている。

循環器病対策基本法と課題：2018年12月に「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」(いわゆる循環器病対策基本法)が国会で成立し、循環器病対策推進基本計画が策定された。この基本計画の中では、心臓リハの重要性が明確に示されている。

心臓リハは急性期から回復期・維持期にかけて、切れ目なく行われることが重要であるが、我が国ではとくに回復期リハビリの普及が課題である。

2. 頭痛 最近の進歩

東海大学内科学系脳神経内科 永田栄一郎

日常生活で頭痛に悩まされ、生活に支障が出ている人が多いにもかかわらず、未だに頭痛に関しての病院の受診率は低く、頭痛は治らないと思って諦めてしまっている患者は多い。さらに診察する医師の側でも頭痛に対する認識が薄

く、患者とのコミュニケーションギャップを生じやすい疾患の代表である。頭痛学領域におけるエポックメイキングとしては、1988年に国際頭痛学会が国際頭痛分類を制定したことにより、万国共通に頭痛の概念が統一され、頭痛をより科学的にとらえるようになり、頭痛学が一気に進歩した。次に2000年初頭に片頭痛急性期治療

各演者の略歴は147～151頁に記載

薬である選択的セロトニン受容体 (5-HT_{1B}, 1D) 作動薬であるトリプタンの登場により、飛躍的に急性期片頭痛治療が進化した。しかし、慢性片頭痛やトリプタンでは完全に軽快しないような難治性の片頭痛に対しては、予防薬の投与を考慮するが、既存の予防薬 (Ca拮抗薬、抗てんかん薬、β遮断薬、抗不安薬) では、患者に十分な満足のいくほど片頭痛発作抑制の予防効果はなく、時に薬剤による副作用等で、継続を中断してしまう例が多いのが現状であった。そこで今回頭痛学における第3のエポックメイキングとして、CGRP (calcitonin gene-related peptide) 関連抗体製剤が登場した。CGRP関連抗体製剤は、

片頭痛病態の三叉神経血管説に基づいて、片頭痛発作時に放出されるCGRPを抗体によりCGRP、またはCGRP受容体を遮断することにより効果を発揮するものである。現状、我が国では3種類のCGRP関連抗体製剤を使用することができ、いずれも投与後早期から片頭痛日数、急性期治療薬使用回数の減少等の効果が出現し、その効果が持続することが明らかとなっている。また、本製剤はいずれも皮下注射薬であり、現在までのところ重大な副作用等ないことも明らかとなっている。今まさにCGRP関連抗体製剤による片頭痛治療のパラダイムシフトが起きつつある。

3. 膠原病の早期診断

東邦大学内科学講座膠原病学分野 亀田 秀人

膠原病は全身の結合組織や血管を病変の主座とした原因不明の自己免疫性全身性炎症性疾患であり、全身性エリテマトーデスに代表されるように多彩な臨床症状と自己抗体を含めたさまざまな検査異常を認めることから、患者個人の早期診断を目的とした診断基準は作成されておらず、疫学研究や臨床試験に登録する患者集団を形成するための分類基準のみが国際的な学会の合意により策定されている。

ただし、近年は分子標的療法の開発が日進月歩であり、膠原病患者の生命予後や機能予後が確実に改善している。そのために早期診断・早期治療の臨床的意義が飛躍的に高まり、分類基準を少しでも診断基準に近づけるべく、早期患者を含めること等による感度向上を目指した改訂が行われている。ここでは自己抗体や初期・早期症状を項目に取り入れながら、各項目に適切な重みづけをすることで特異度の低下を回避

しているが、実際の臨床診断では感度と特異度を100%に極力近づけるために、低頻度のために分類基準には含まれない重要な症状や検査異常を全て考慮するとともに、徹底した鑑別・除外診断を行っている。

膠原病の分子病態のみならず遺伝的素因が次々と明らかになるにつれて、膠原病各疾患の境界領域も注目されており、膠原病の重複症候群と分類不能疾患の概念が議論されている。その先には、臨床的な症状・兆候を基盤とした従来の疾患分類から自己抗体や免疫細胞サブセット、サイトカイン発現プロファイルを含めた免疫学的病態を基盤とした疾患分類への移行の是非も本格的に議論されよう。

本講演では、膠原病の各主要疾患の概念や早期診断のポイント、そして早期診断により一層可能となる寛解の達成と維持を目指した治療戦略について、それらの概要を紹介する。

4. 気管支拡張症の病態と治療

新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器・感染症内科学分野 菊地 利明

気管支拡張症は、咳嗽と粘性の喀痰を慢性的に訴え、しばしば増悪を繰り返しながら進行する予後不良の疾患である。感染症や膠原病等が気管支拡張症を引き起こすことは1950年代頃より知られていたものの、原因疾患はそれ以外にも多岐に亘り、気管支拡張症は「極めて雑多な病態の症候群」として長い間注目されることは少なかった。2000年代に入り高齢女性を典型例として患者数の増加が目立つようになり、Cole博士が提唱した悪循環(vicious cycle)モデル「①慢性感染→②好中球性炎症→③粘液線毛輸送の障害→④構造破壊→さらに慢性感染が悪化して、気管支拡張症の病態は進行」に基づいて、まず起点となる慢性感染の制御が試みられた。その結果、3つの臨床試験によって、マクロライド系薬が気管支拡張症の増悪頻度を抑制することが示された。しかし一方で、「気管支拡張症に対する抗菌薬吸入療法は、肺内菌量を減ら

すものの、増悪頻度を減少させず、患者のQOL(quality of life)も向上させないこと」も明らかになった。このことから、「悪循環モデルの4項目は、その発生する順番が重要なのではなく、それぞれが相互に影響し合っただけで気管支拡張症の病態を悪化させている」という悪性渦巻(vicious vortex)モデルが2018年に提唱されるに至った。このように気管支拡張症の病態の理解が変遷してきた中で、近年は免疫異常の側面、すなわち好中球性炎症に注目が集まってきている。そして好中球性炎症の主体であるセリン蛋白分解酵素について、その活性化を担っているDPP-1(dipeptidyl peptidase-1)を阻害すると気管支拡張症の増悪を抑制できることが、第2相臨床試験で示された。現在本邦も含めて国際共同の第3相臨床試験が行われており、DPP-1を介したセリン蛋白分解酵素活性化の抑制が、気管支拡張症の新たな治療法として期待されている。

5. 慢性腎臓病治療の新たな展開

東京医科大学腎臓内科学分野 菅野 義彦

「腎機能低下を防ぐことはできない。治らないし、悪くなったら透析すればいい」に転機が訪れたのは、慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)の概念とその普及であろう。疾患とそのステージに国際的な標準ができたことで治療に対する議論が可能になり、そこから生まれたエビデンスにより新たな治療ターゲットを定め、新旧の治療法を客観的に評価できるようになった。そしてこうした成果を周知することで、早期発見早期介入が可能になった。もちろん腎機

能低下を「なかったこと」にはできないし、一つの治療法で解決できるわけではないが、効果のそれほど強くないいくつかの治療法を総合的に組み合わせて行うことで、腎機能を一定期間維持することは可能になりつつある。また腎保護は腎臓のみならず関連する他の臓器の機能保護にもつながると考えられ、例えば腎不全に伴う心血管病発症・進展のリスクも軽減できていると考えれば、ようやく他領域での治療レベルに近づいてきたと考えている。従来の腎機能保

護の中心は血圧と血糖値の管理であり、これは RAA (renin-angiotensin-aldosterone) 系抑制薬等多くの薬物によりエビデンスが示されてきた。病態としては糸球体過剰濾過からの解放であるが、これには肥満の解消や低たんぱく食等生活習慣を改善するために患者が主体的に参加する方法も有効である。近年は腎機能低下に関する他の機序についての介入が可能になりつつある

が、患者の高齢化に伴い治療におけるさまざまな注意点も生じている。現時点では個々の治療による腎保護に関するエビデンスは少なく、それぞれの効果は小さいかもしれないが、専門医がこれらをバランスよく組み合わせた方針を立てて、かかりつけ医や他の職種とともに管理を継続する総合的な腎臓病管理は明確なエビデンスを確立できるものと期待している。

6. 臨床検査における遺伝子解析の現状と展望

浜松医科大学臨床検査医学講座 前川 真人

遺伝子解析技術の進歩はより速く大きくなってきている。対象はゲノム、トランスクリプトーム、エピゲノム等がそれに含まれるであろう。また、試料も血液等の体液や組織からシングルセルに至るまで多岐にわたる。このうち、臨床検査における遺伝子関連検査は診療の用に供するものであり、患者の予後やQOL (quality of life) に直接関係するため、精確であることが原則である。2018年12月に医療法が改正され、臨床検査の精度保証(質保証)が義務化されている。遺伝子関連検査は、微生物核酸検査、ヒト体細胞遺伝子検査、ヒト遺伝学的検査の3つに大別され、いずれも検査の質保証が行われている。

全ての臨床検査は、分析だけが結果に影響するわけではなく、分析前と分析後のプロセスも重要で、日常行われている臨床検査値が精確でない場合、分析前プロセスの関与が大きい(60~70%)ことが知られている。それは、分析技術の標準化に比して、分析前プロセス(検体採取時の個体の生理的変動等の条件、検体採取や搬

送・前処理や保管等の方法)に関する標準化が相対的に遅れており、重要性に関する認識が不十分であるためである。新しい遺伝子解析技術が遺伝子関連検査に使用される場合には注意すべき重要案件と考える。たとえば、血清と血漿でも結果が大きく異なる検査項目があり、血漿でも遠心条件によって結果が変わる項目もある。循環血中腫瘍由来DNA (deoxyribonucleic acid) やマイクロRNA (ribonucleic acid) 等も分析前プロセスに影響されることが知られている。分析後プロセスとしての結果の解釈では、施設間差をなくすことと、個別データとしての解釈が重要である。個人の特性を評価し、時系列での変動を微細にとらえることにより、個別化医療、先制医療、予防医療につなげていくことが可能と考える。

新しい分析技術や検査法の開発とその臨床検査への活用に加えて、全検査プロセスの質を確保した臨床検査として、診療に広く活用されることを期待する。

7. GERDの病態と治療の進歩

愛知医科大学消化管内科 春日井邦夫

胃食道逆流症 (gastro esophageal reflux disease : GERD)は、胃酸を中心とした胃内容物が食道内へ逆流することにより煩わしい症状や合併症を来す病態の総称であり、日常臨床で遭遇する頻度の高い上部消化管疾患の一つである。しかし、その病態は複雑であり、化学的、機械的、心因的、神経学的なメカニズムの相互作用により食道粘膜傷害やさまざまな症状をもたらすため、治療に難渋する場合も少なくない。

2021年に発刊された「胃食道逆流症 (GERD) 診療ガイドライン 2021 改訂第3版」では、GERDの初期治療の第一選択として、プロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor : PPI) やP-CAB (potassium-competitive acid blocker) が推奨されている。しかし、これらの強力な酸分泌抑制薬の使用によっても、粘膜傷害や症状が改善しない症例も存在する。食道内への過剰な胃酸の逆流とは異なる原因である、食道知覚過敏や消化管運動障害等の病態を考慮した治療薬として、アルギン酸塩、消化管運動促進薬、漢方薬等の効果が示されている。また、欧米では、逆流防止薬としてGABA (γ -aminobutyric acid)-B受容体の刺

激薬やその誘導体の使用、知覚過敏の改善を目指した三環系抗うつ薬やSSRI (selective serotonin reuptake inhibitor)の使用が推奨されている。

一方、薬物療法では食道裂孔ヘルニアや下部食道括約筋 (lower esophageal sphincter : LES) の弛緩等の解剖学的問題の改善や、非酸性物の逆流等の物理的要因を防ぐことはできない。そのため、薬物療法以外のさまざまな治療法が検討されてきた。外科療法としては腹腔鏡下のNissen法やToupet法等が従来から行われてきた。近年、より低侵襲な治療法として管腔内内視鏡による胃壁の全層縫合やLES領域の筋層の熱変性等の方法が開発され、欧米を中心に行われている。我が国においても新たな発想での内視鏡的治療法として、噴門部粘膜を重全周切開する内視鏡的逆流防止粘膜切除術 (anti-reflux mucosectomy : ARMS) や同部の粘膜焼却術を行う内視鏡的逆流防止粘膜焼灼術 (anti-reflux mucosal ablation : ARMA)、食道胃接合部の食道側の粘膜切除を行うendoscopic submucosal dissection for GERD (ESD-G) 等が開発され臨床研究が進められている。

8. 高齢者糖尿病の診療

東京都健康長寿医療センター糖尿病・代謝・内分泌内科 荒木 厚

人口の高齢化により高齢者糖尿病が増加し、それに伴い認知症等でセルフケアができない患者が増え、社会的な問題となっている。高齢者糖尿病は認知症、フレイル・ADL (activities of daily living)低下、転倒、うつ、低栄養等の老年症候群を約2倍来たしやす。したがって、糖

尿病の診療では認知機能、フレイル・サルコペニア、ADL、心理状態、薬剤、社会状況を総合的に評価することが大切である。

とくに、フレイルと認知症を来たしやす。ことがメタ解析で示されている。高血糖、低血糖、大血管障害、低栄養、身体活動量低下が両者の

共通の危険因子であるので、適切な血糖管理、血管性危険因子の治療、栄養、運動、社会参加等の共通の対策を講じる必要がある。

高齢者糖尿病の血糖管理目標は認知機能、ADL等の評価に基づいたカテゴリー分類と年齢、重症低血糖のリスクが危惧される薬剤使用の有無等を考慮して設定する。8つの質問からなるDASC-8 (Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System-8 items)を用いると、血糖コントロール目標のカテゴリー分類を簡易に行うことができる。

食事療法では目標体重を用いた適正なエネルギー量や十分なタンパク質やビタミンを摂取する。運動療法は有酸素運動以外にレジスタンス

運動、または多要素の運動を行う。レジスタンス運動は市町村の運動教室や介護保険のデイケア等を利用し、週2回以上行うことを勧める。

薬物療法では低血糖、転倒等の有害事象のリスクが小さい治療を行う。重症低血糖のリスクを評価し、低血糖やシックデイの対処に関する教育を患者だけでなく介護者にも行う。eGFR (estimated glomerular filtration rate) を用いて腎機能を定期的に評価し、薬物選択と用量調節を行う。また、アドヒアランス低下に対する対策として、服薬数や回数を減らす、一包化、配合剤の使用、インスリンの脱強化療法(2型糖尿病の場合)等の治療の単純化を行うことも大切である。

9. 肺癌内科治療の進歩

岩手医科大学内科学講座呼吸器内科分野 前門戸 任

肺癌の年間死亡者数は7万5千人を超え、最も死亡者数が多い臓器癌である。肺癌は非小細胞肺癌と小細胞肺癌に大別され、非小細胞肺癌の死亡率は年代ごとに改善してきている。この要因は分子標的薬と免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) の開発によるところが大きい。肺癌ドライバー遺伝子異常の発見はEGFR遺伝子変異にはじまり、ALK, ROS-1等複数の遺伝子異常が発見され、それぞれに適合する分子標的薬が開発され、従来の化学療法を上回る効果が示された。非小細胞肺癌の70%を肺腺癌が占め、ドライバー遺伝子変異はこの腺癌に多く、本邦では腺癌の約半数にEGFR遺伝子変異が認められる。分子標的薬の適応となるドライバー遺伝子変異をいかに見逃さないで発見できるかが重要である。肺癌診療においては次世代シーケンス検査 (next generation sequencing : NGS) を診断時に与える体制がとれており、コンパニオン診断薬の問題は残るが、

肺癌診断時の遺伝子検査は徐々にNGSにシフトしていっている。ICIは、ドライバー遺伝子変異がある肺癌には腫瘍抗原が少ないためか、効果は乏しく、おおまかにはICIが効く癌と分子標的薬が効く癌と棲み分けができてきている。肺癌のICI治療においてはPD-L1 (programmed death-ligand 1) 発現を1%未満、1~49%、50%以上と発現段階を3段階に分け、それぞれの発現段階において個別に戦略が立てられていたが、化学療法とICIの併用が主流となり、必ずしもPD-L1発現によらずに投与可能となった。しかし、併用療法においてもそれぞれの発現段階で効果の違いがあり、発現別の治療戦略は、更に多くのICIが開発されたことと関連して、より精緻な治療戦略に進んできている。分子標的薬では劇的な効果があっても治癒までは期待できなかったが、ICIでは、頻度は少ないものの治癒に至る患者があり、進行肺癌においても治癒を期待できる治療として期待されている。

10. 急性白血病の病態と治療

名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学 清井 仁

急性白血病は、造血幹/前駆細胞に複数の遺伝子異常が蓄積し、成熟分化能を失った幼若芽球が無制限に増殖する血液腫瘍である。白血病細胞の増殖の結果、正常造血が抑制され、貧血、感染症、出血等を併発し、速やかに適格な診断と治療を必要とする重篤な疾患である。

急性白血病は増殖する腫瘍細胞の細胞系列により急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) と急性リンパ性白血病 (acute lymphocytic leukemia: ALL) に大別されるが、いずれにおいても、増殖促進と分化抑制に関わる遺伝子異常の獲得が発症に関与し、さらに複数の遺伝子異常が蓄積することにより病態の進展と多様な白血病クローンの産生がもたらされる。これまでに、多くのAML, ALLの発症・進展に関与する遺伝子異常が同定されてきているが、その一部は病型の診断基準や予後層別化、さらには治療薬選択に関わることから、診断時から

の遺伝子変異検索の重要性が高まっている。

急性白血病の治療目標は、骨髄中の白血病細胞の駆逐と障害された正常造血の速やかな改善を得ることである。急性白血病の治療は、まず寛解導入療法が実施され、寛解に至った症例においては複数回の地固め療法が実施される。ALLにおいては、強化/地固め療法終了後維持療法が実施される。化学療法のみでは長期予後が期待されない予後不良因子を有する症例においては、寛解期における同種造血細胞移植療法が適応となる。現在に至るまで、急性白血病に対する化学療法は殺細胞性の抗がん薬の組み合わせによる集学的治療が中心である。しかし、白血病の病態に関与する分子異常を標的とした薬剤の導入によって、治療成績の向上が得られるだけでなく、高齢者や合併症を有する患者にまで治療適応の範囲が拡大している。

11. 母性内科からみた膠原病診療

国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター/妊娠と薬情報センター 村島 温子

「健全な母体に健全な児は育つ」、この命題を内科的診療手法によってサポートする科が母性内科である。具体的には慢性疾患を持つ女性の妊娠(合併症妊娠)と妊娠中に出現した疾患や病態の診療(妊娠合併症)を対象とした診療科である。いずれにおいても妊娠という状態の特殊性を熟知したうえで母体を治療することによって、母児のwell-beingにつなげるのが目的である。

医学の進歩により慢性疾患の治療成績の向上

がもたらされ、以前であれば妊娠を諦めていたような症例でも妊娠が可能となってきた。また、妊娠年齢の高齢化により妊娠合併症が増える中、一般内科医にとっても母性内科的な診療技術の必要性は高まってきている。なかでも重要な診療技術は、妊活中ならびに妊娠中の薬物治療戦略ではなかろうか。

2005年に厚生労働省の事業として開設された妊娠と薬情報センターでは妊娠中の薬物の安全

性に関する情報提供をはじめ、妊活中や妊娠中であっても適切な薬物治療ができる環境整備を行ってきた。2018年の免疫抑制薬3剤（アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス）の禁忌外しもその一環である。私が特に専門としている膠原病患者においては、妊娠中はステロイド剤のみで治療するというのが最近までのスタンダードだったが、免疫抑制薬やヒドロキシクロロキンが使用できるようになったこともあり、これら薬剤で原疾患をしっかりコントロー

ルしながら母児ともに健やかな妊娠転帰を迎える患者が増えてきている。

胎児を育むのは母体である。母体の内科的診療を請け負うのは内科医の使命と考えている。この講演が妊婦に対して苦手意識を持つ内科医の先生方の意識改革につながれば幸いである。妊娠と薬情報センターの拠点病院（現在53カ所）の「妊娠と薬外来」受診の利便性の向上を図る新システムが2022年春に稼働するので、それについても紹介したい。

12. 免疫チェックポイント阻害薬による神経筋疾患

慶應義塾大学神経内科 鈴木 重明

免疫チェックポイント阻害薬によるがん治療では、免疫関連有害事象（immune-related adverse events：irAE）の適切な管理が重要である。免疫チェックポイント阻害薬による神経筋疾患の頻度はおおむね3～5%であり、中枢神経から末梢神経、神経筋接合部、筋に至るまで多彩な疾患がおこる可能性がある。脳神経内科医が日常的に経験する臨床像とは異なる点が特徴である。診断では、感染症、代謝・内分泌異常、過去に行われた化学療法や放射線療法による副作用、がん転移に伴う神経症状、傍腫瘍症候群等多岐にわたる鑑別を要する。代表的な疾患は自己免疫性脳炎、髄膜脳炎、脊髄炎、多発神経根ニューロパチー、重症筋無力症、筋炎である。中でもirAEとして発症する筋疾患では、重症筋無力症と筋炎の両者の特徴を併せ持ち、横紋筋抗体が陽性となる場合が多く、これまでにはない新た

な疾患と考えられる。

免疫チェックポイント阻害薬による神経筋疾患の管理は、欧米の学会あるいは日本臨床腫瘍学会からガイドラインが基本になる。Common Terminology Criteria for Adverse Events grade 3以上の重篤なirAEとなる割合が多く、しばしば急速に進行するため、迅速な対応が必要である。また非典型的な経過を呈する場合があり、副作用対策は容易ではない。irAEが疑われる場合には、免疫チェックポイント阻害薬を中止し、感染症等他の原因を可能な限り除外した上でステロイド治療を行う。ステロイド治療が無効の場合には免疫グロブリン、ステロイドパルス療法、血液浄化療法等も考慮される。一般的にirAEが出現する症例は、数回の投与であってもがんに対して免疫チェックポイント阻害薬が有効である場合が多く、再開の判断は難しい問題である。

13. 肥満症治療の最前線—減量・代謝改善手術と肥満2型糖尿病—

千葉県立保健医療大学 龍野 一郎

肥満には食欲という人間の本能に加え、社会生活の文明化、社会ストレス等の問題が複合的に関わっている。肥満の治療は栄養・運動療法が基本であるが、難渋することも多い。本邦においてもBMI (body mass index) 35以上の高度肥満患者に肥満外科手術が減量手術 (bariatric surgery)として導入され、日本人における肥満外科手術の実態は平成28, 29年度厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) で実施された「食欲中枢異常による難治性高度肥満症の実態調査」のための研究班 (龍野班) による多施設共同研究Japanese Survey of Morbid and Treatment—Resistant Obesity Group (J-SMART研究)によって、その有効性と安全性が証明された。

近年、肥満2型糖尿病に対して、肥満外科手術が体重減少効果とは独立した代謝改善効果が判明、代謝改善手術 (metabolic surgery)とも呼ばれ、欧米では肥満2型糖尿病への治療法と

して認識されてきた。国内でもJ-SMART研究において肥満2型糖尿病への有効性が証明され、このような背景から日本肥満症治療学会・日本肥満学会・日本糖尿病学会の3学会は合同で「日本人の肥満2型糖尿病患者に対する減量・代謝改善手術の適応基準」を検討する委員会を設置し、2021年3月にコンセンサスステートメントを公表した。

ただ、減量・代謝改善手術には術後の合併症である貧血・骨折を含めた栄養障害、自殺率の増加、糖尿病の再発等の課題が存在する。減量・代謝改善手術は栄養・運動・認知行動・薬物治療を含め、外科医とともに内科医・精神科医・看護師・管理栄養士等多職種が関わる統合された肥満症治療の1つの手段と認識されるべきものであり、我々は常に患者の側に立ち、患者自らが参加し、生涯に亘って患者とともに治療に携わる環境を整備しなければならない。

14. 造血幹細胞移植療法の現状と未来

北海道大学大学院医学研究院血液内科 豊嶋 崇徳

造血幹細胞移植は、同種移植が年間3,800例、自家移植が2,100例に実施されている。自家移植は大量がん化学療法を可能とするための造血再生が目的であり、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、一部の小児がんが適応となる。一方、同種移植の本質は再生医療及び免疫療法であり、ドナーと患者のHLA (human leukocyte antigen) 適合、移植前処置、graft-versus-host disease (GVHD) 予防、無菌管理を基本骨格とし、白血病等の難

治性血液疾患に治癒をもたらす治療法として確立され普及してきた。その後も、骨髄移植のみならず、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植とさまざまな移植法が開発され、また骨髄バンク、臍帯血バンクといった非血縁ドナーバンクの整備によりドナー・ソースが大幅に拡大した。また骨髄非破壊的移植前治療法の開発によって70歳程度の高齢者まで移植適応が拡大してきた。現在、同種造血幹細胞移植後の5年生存率は急

性白血病で約 50%, 再生不良性貧血で 75% に達する。一方, わが国では少子高齢化が進行し, その影響でドナー不足が問題となってきた。最近の造血幹細胞移植のトピックスは, 新たな GVHD 予防法が開発され, HLA バリアが打破されたことで HLA 半合致移植法が確立され, 誰でも家族内にドナーが得られるようになり, ドナー不足の問題が一気に解消されたことである。本法の開発には 30 数年前の日本の基礎研究が基に

なっており, わが国発のトランスレーションの代表例として特筆に値する。また合併症対策も進歩し移植後の QOL (quality of life) も改善されつつある。一方で血液がんに対する分子標的療法や免疫療法等の新規治療法の開発も急速に進み, 移植適応にも変化が生じつつある。このような集学的治療の進歩により血液がん治療の向上が期待される。

15. COVID-19 に対する免疫療法の進歩と感染対策

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学 三嶋 廣繁

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) に対する免疫療法としては, モノクロナール抗体療法である中和抗体薬 (カシリビマブ/イムデビマブ, ソトロビマブ等), 広義のポリクロナール抗体療法である回復者血漿, 高度免疫グロブリン製剤 (2022 年 1 月現在保険未承認) 等, 免疫調整薬・免疫抑制薬であるデキサメタゾン, バリシチニブ, トシリズマブ等が挙げられる。免疫療法としては, ワクチンも含まれ, ワクチン接種により感染予防や重症化予防に作用する中和抗体価の上昇だけではなく, 細胞性免疫の賦活化も期待できることが明らかになってきた。一方, 原因ウイルスである SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) は変異を繰り返しバリエーションが出現し, オミクロン・バリエーションに対して, 中和活性が低下していることも明らかにされた。幸い, オミクロン・バリエーションに対しては, 同じ中和抗体薬であるソトロビマブは結合

部位が異なることから効果を発揮することも明らかになっている。また, 腸脳相関, 腸肺相関は免疫に立脚した COVID-19 予防・治療に関する研究のターゲットになっている。実際に, COVID-19 に対する通常治療を受けた患者よりも, 経口 probiotics 薬を追加で投与した患者の方が, COVID-19 による死亡率が低かったとする報告がいくつか存在する。しかし, 同様の probiotics を投与しても, 酸素投与期間, 人工呼吸器使用までの期間, 人工呼吸器使用期間に改善は認められなかったとする報告もあることから, 患者背景, probiotics の種類, 投与期間や投与量による影響も示唆されている。COVID-19 に対する中医学処方 (漢方薬) も免疫に立脚した治療法と言える。炎症性サイトカイン産生を抑制可能な補中益気湯, NK (natural killer) 細胞機能の改善が期待できる十全大補湯の他に, 中国では清肺排毒湯, 麻杏甘石湯, 麻黄湯, 小柴胡湯, 五苓散等が使用されている。

16. 心不全と利尿ペプチド

奈良県立医科大学循環器内科学 齋藤 能彦

ナトリウム利尿ペプチドは、1983年から1984年にかけて、我が国の松尾壽之、寒川賢治によってヒト心房組織より単離同定されたペプチドホルモンで、atrial natriuretic peptide (ANP)と呼ばれ、この発見が契機となって、循環器病、特に心不全における利尿ペプチド研究が大いに盛んになった。

利尿ペプチド系にはANP、BNP (B-type natriuretic peptide)、CNP (C-type natriuretic peptide)の3つのリガンド、細胞内にguanylyl cyclase (GC) ドメインを有するGC-A、GC-B、さらに細胞内ドメインを持たないclearance receptorの3つの受容体、さらにANP、BNP、CNPを分解する膜蛋白質であるneprilysinから構成されている。

心不全と強く関係しているのは心臓ホルモンであるANPとBNPである。ANPは主として心房で、BNPは主として心室で生合成され分泌される。内因性ANPやBNPの働きは、ANPやBNPの共通の受容体であるGC-Aの遺伝子欠損(KO)マウスでは、食塩非感受性の高血圧を示し、心肥大と左室の顕著な線維化が認められた。また、この心肥大や線維化はアンジオテンシンIIの受容

体であるAT-1KOマウスと交配させることで顕著に抑制されたことより、内因性ANP、BNPはアンジオテンシンIIの作用に拮抗して肥大や線維化を抑制する作用、言い換えると心保護作用を有していることが示された。

ANPやBNPは、心房や心室への負荷(ストレッチ)に応じて遺伝子発現が亢進し、その結果、血中ANP、BNP濃度が上昇する。この現象を利用して、特に血中BNP濃度は、心不全の存在診断、重症度診断、治療効果判定、さらには予後予測に広く利用されており、最も信頼できる心不全のバイオマーカーの位置を確立している。また、我が国ではANPはその血圧低下作用、利尿作用、さらに心保護作用を期待して心不全の治療薬として利用されている。

最近、ANPやBNPの分解酵素であるneprilysinの阻害薬であるsacubitrilとAT₁ブロッカーのvalsartanの双方の作用を有するsacubitril/valsartanが慢性心不全の治療薬として予後を改善することが証明され、ANP関連薬剤の心不全医療での位置付けが広まっている。本講演では、ANP系の病態生理から心不全医療への応用にかけて概説する。

17. 慢性腎臓病 (CKD) 対策における地域連携・多職種連携

島根大学医学部附属病院腎臓内科 伊藤 孝史
川崎医科大学腎臓・高血圧内科学 柏原 直樹

我が国の慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)は、生活習慣の変化や高齢化を背景として年々増加傾向にある。また、CKDは心血管病や認知機能障害とも深く関係しており、国民の

健康寿命を脅かす新たな国民病として注目されてきた。腎疾患対策のさらなる推進のため、平成30年7月に厚生労働省から「腎疾患対策検討会報告書」が発出され、①普及啓発、②地域に

における医療提供体制の整備, ③診療水準の向上, ④人材育成, ⑤研究開発の推進という5つの「個別対策」が明示された。本教育講演では、「腎疾患対策検討会報告書」の紹介とともに、なかでも連携が重要である②地域における医療提供体制の整備と④人材育成について、詳しく述べる。

CKD患者数は1,300万人以上と非常に多く、腎臓専門医・専門医療機関のみで診療を行うことは困難である。そこで、地域におけるCKD医療提供体制においては、メディカルスタッフ等の協力のもと、紹介・逆紹介、2人主治医制等、かかりつけ医等との連携を推進し、CKDを早期に発見・診断し、良質で適切な治療を実施・継続できる診療連携体制の構築が重要である。そのために、腎臓専門医・専門医療機関への紹介基準を広く周知し、さらには定期的な健診受診を

通して、適切な保健指導や受診勧奨を進めている。医療機関との連携のみならず、行政機関との連携も重要であり、NPO法人日本腎臓病協会では慢性腎臓病対策部会を立ち上げ、各都道府県に代表・地区幹事を任命し、連携強化と好事例の共有も進めている。

また、全国各地で腎臓専門医の不足や偏在が上記の診療連携体制構築の妨げになっており、2017年に腎臓病療養指導士制度を立ち上げた。腎臓病療養指導士とは、CKDに関する基本的な知識を有する看護師/保健師、管理栄養士、薬剤師で、全国各地で腎臓専門医・かかりつけ医と一緒にCKD診療を実践し、特に腎臓専門医・専門医療機関が少ない地域でのCKD診療連携体制の充実に取り組んでいる。

18. NAFLDの病態と治療

三重大学名誉教授 竹井 謙之

非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) はわが国で有病率の高い肝疾患であり、非アルコール性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver : NAFL) と進行性で肝硬変や肝臓にも進展しうる非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis : NASH) が含まれる。NAFLとNASHは相互移行がある。

NAFLDはメタボリックシンドロームに関連する諸因子と共に、組織診断あるいは画像診断で脂肪肝を認めた病態である。内臓脂肪型肥満、それに起因するインスリン抵抗性は発症・病態進展の重要な因子である。またPNPLA3やTM6SF2等の遺伝子多型がNAFLDの病態に関与することが明らかにされた。これらさまざまな要因が並行して肝臓に作用し、多彩な因子群が織りなすクロストークによりその病態形成に至る (multiple parallel hits hypothesis)。NAFLDは

脳・心血管イベントや多臓器の発癌リスクとしても重要である。

非アルコール性とする飲酒量の上限は、エタノール換算で男性30g/日、女性20g/日を基準とする。診断のgold standardは肝生検による肝組織診断である。肝臓に脂肪蓄積 (肝細胞の5%以上) を認め、アルコール、薬剤、遺伝子疾患等による二次性脂肪肝を除外して診断する。NASHでは肝細胞傷害 (風船様変性) や小葉内炎症を伴う。画像検査や肝線維化マーカーによる低侵襲の肝線維化評価も有用である。

治療方針の基本は生活習慣の改善、食事運動療法である。肥満症例では7~10%の減量で組織学的改善が示されている。糖尿病、高血圧症、脂質異常症の治療薬のなかにはNAFLDに対して有効性が示唆されているものがあり、これら生活習慣病を合併する場合には薬物療法を考慮す

る。現時点でNAFLDに対し保険適用を有する薬物療法は存在しないが、新規治療薬の開発と臨床試験がグローバルに展開されている。

NAFLD/NASHの病態解明の進展に伴いパラダイムシフトというべき大きな変化が起こった。肝線維化の程度が最も重要な生命予後規定因子であることが示され、実臨床、そして薬剤の開

発動向に大きなインパクトを与えた。これらを反映して、肝線維化の臨床的意義と進展例の絞り込み、肝発癌に関するスクリーニング、心血管系疾患リスク群の専門医へのコンサルト指針等を中心に、2020年に日本消化器病学会・日本肝臓学会の「NAFLD/NASH診療ガイドライン」の全面的改訂が行われた。