

糖尿病・代謝・内分泌内科

横手 幸太郎

はじめに

糖尿病・代謝・内分泌内科の前身は，第二内科である。今日に至る第二内科の歩みについては，本書の“医学研究院細胞治療内科学”の項を参照されたい。平成13年（2001年）4月に本学が大学院大学化したことに伴い，内科学第二講座が細胞治療学講座へと名称を変更した。そして，平成16年（2004年）4月には附属病院において診療科再編が実施された結果，第二内科という名称がなくなり，糖尿病・代謝・内分泌内科，血液内科，消化器内科，アレルギー・膠原病内科として，細胞治療学／旧第二内科のスタッフが診療にあたることとなった。糖尿病・代謝・内分泌内科の初代科長は，齋藤康細胞治療学講座教授がこれを務められた。

平成17年（2005年）5月，齋藤科長は附属病院長に就任され，平成20年（2008年）3月には退官とともに千葉大学長に就任された。同年5月，附属病院に新病棟（ひがし棟）が開院し，糖尿病・代謝・内分泌内科は，長年にわたる活動の場であった旧病棟（現にし棟）10階から，新病棟3階へ移動し，入院

患者の診療にあたることとなった。そして，平成21年（2009年）5月，横手幸太郎が医学研究院細胞治療学（現細胞治療内科学）教授に就任するとともに，糖尿病・代謝・内分泌内科科長となった。

糖尿病・代謝・内分泌内科では，以下に示す内分泌代謝疾患および老年期特有の病態に注目した高齢者の疾患について，千葉県内のセンター病院として診療・研究・教育にあたっている。

糖尿病・代謝・内分泌内科が対象とする主な疾患

1) 内分泌疾患

- a. 視床下部・下垂体疾患：下垂体機能低下症，下垂体腫瘍，先端巨大症，クッシング病，中枢性尿崩症など
- b. 甲状腺疾患：バセドウ病，無痛性甲状腺炎，破壊性甲状腺炎，橋本病，甲状腺機能低下症，甲状腺腫瘍など
- c. 副腎疾患：原発性アルドステロン症，クッシング症候群，褐色細胞腫，非機能性副腎腺腫，副腎癌など
- d. 骨・カルシウム代謝：原発性上皮小体（副甲



糖尿病・代謝・内分泌内科／ひがし棟3階スタッフ（病棟回診時，平成22年5月撮影）

状腺)機能亢進症,原発性上皮小体機能低下症,Albright症候群,骨粗鬆症,骨軟化症,高カルシウム血症など

- e. 性腺機能異常:原発性および続発性腺機能低下症など
- f. 特殊な病態:多発性内分泌腺腫症(Multiple-Endocrine Neoplasia; MEN),自己免疫性多発性内分泌腺症候群,カルチノイド症候群,McCune-Albright症候群, von Hippel-Lindau病など

2) 代謝性疾患

- a. 糖尿病:1型,2型,遺伝性(インスリン受容体異常症など)
- b. 糖尿病合併症:糖尿病性腎症,糖尿病性神経障害など
- c. 高脂血症/脂質異常症:家族性高コレステロール血症,原発性高カイロミクロン血症,Ⅲ型高脂血症,家族性低脂血症,続発性高脂血症(甲状腺機能低下症・クッシング症候群・糖尿病などに伴うもの)
- d. 肥満症
- e. 痛風・高尿酸血症

3) 老年病

- a. ウエルナー症候群(遺伝的早老症)
- b. もの忘れ
- c. 高齢者の代謝性疾患

糖尿病・代謝・内分泌内科における診療

平成21年度現在,横手のほか,龍野一郎准教授,武城英明臨床遺伝子応用医学教授,櫻井健一助教,田中知明助教,竹本稔助教,藤本昌紀助教などの教員や医員など約30名の医師が,外来・病棟において診療にあたっている。これら医師の中には,内科学会認定内科専門医6名,内科学会認定内科医21名,内分泌指導医2名,内分泌専門医3名,糖尿病学会指導医3名,糖尿病学会専門医6名,老年病専門医2名,循環器専門医2名が含まれている(複数の専門医取得者を含む)。さらに,1学年4~5名程度の大学院生が研究を行いつつ,専門医の取得へ向けて診療技術の向上に努めている。

内分泌専門外来では,約1,000名/月の診療を行い,その内訳は甲状腺疾患53%,副腎疾患18.5%,下垂体疾患8.6%,副甲状腺疾患3%,その他電解質異常などを含めて16.3%となっている。糖尿専門外来では,1型糖尿病,2型糖尿病,その他の糖尿病を含め約2,000名の診療を行なっている。

内分泌疾患に対する先端的な医療として,Fabry病に対する酵素補充療法,抗利尿ホルモンなどのホルモン受容体過剰に基づく副腎疾患の診断・治療, von Hippel-Lindauの家族症例やMENⅡ型家族症例などの遺伝性内分泌疾患については遺伝子診断などを行っている。甲状腺疾患に関しては施設内で腫瘍性病変に対し甲状腺エコーを施行,悪性を疑う症例に対し細胞診を施行し(細胞診の適応について臨床研究を報告),甲状腺専門施設として認定されている。現在外来で加療中のバセドウ病は400例を数える。また,内分泌疾患の外科的治療に関しては,視床下部・下垂体疾患について脳外科と副腎疾患について泌尿器科と定期的に合同カンファレンスを開催し治療方針の決定を行なっている。

約200名を数える1型患者に対しては,強化インスリン療法および持続皮下インスリン注入療法(continuous subcutaneous insulin infusion:CSII)やカーボカウント法を実践し良好な血糖コントロールの維持と長期にわたる合併症の抑制を目指している。また,周産期母性科との連携により,数多くの妊娠糖尿病患者を診療し,安全な出産へと導いている。我が国において激増する2型糖尿病患者に対しては,地域の医療機関と密接に連携しながら,合併症の評価と予防に重点をおいた外来・入院診療の実践に努めている。

難治性高脂血症の診療では,リポ蛋白リパーゼ(LPL)異常症,レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT)欠損症,家族性低 β リポ蛋白血症,家族性無 β リポ蛋白血症に対する遺伝子診断を実施し,摂取脂肪の10%制限管理(中鎖脂肪酸補給),電気泳動,超遠心法,特異的ELISA法による異常リポ蛋白量を治療指標とした薬物介入を介し動脈硬化症,合併症の予防治療を行っている。家族性高コレステロール血症,コレステロールエステル転送蛋白(CETP)欠損症にMDCT,超音波法によるプラーク評価を基盤にした脂質低下療法,抗酸化剤による酸化LDL低下療法,LDLアフェレーシス導入を実施している。

高度肥満の診療では,超音波法,CTにより評価した内臓脂肪量と血中LPL蛋白量によるインスリン抵抗性の判定システムを用いて食事運動療法,薬物療法による肥満症治療の評価を行っている。減量治療は長期間フォローアップ体制を基盤にし体重食事記録表を用いた行動修正療法を中心にし,症例により超低エネルギー食(VLCD),外科治療の適応を考慮した減量治療を実施している。

世界に前例のない高齢社会の到来は,複数の疾患

を有する高齢患者に対し、臓器にとらわれない診療を提供する必要性をもたらしている。全身臓器と関わる内分泌代謝疾患診療のバックグラウンドを活かし、老年期特有の病態に配慮した高齢者医療を実施している。高齢者の外来・入院診療に総合機能評価 (Comprehensive Geriatric Assessment / CGA) を活用し、サクセスフル・エイジングの実現を目指す。また、これまで全世界で1,300余名が報告されているに過ぎないウエルナー症候群 (RecQ型DNAヘリカーゼの遺伝子異常に伴う早老症) について、当科ではこれまで22名の診療に当たり、現在10名内外の患者が通院中である。本症候群の平均寿命は、世界的に40歳代前半とされているが、新規治療法の開発と応用により複数の症例が55歳を超えて健在である。

このほかの特筆すべき事項として、脂肪細胞を用いた再生医療を挙げることができる。内分泌代謝領域ではホルモンの分泌低下 (インスリン分泌の低下による糖尿病) や酵素欠損 (LCAT欠損症による高脂血症) など蛋白の分泌低下に基づく様々な病態が存在する。その根本的な治療には、これらのホルモンや酵素の安定的な補充が必要となる。当科では、脂肪細胞の特性に注目して、患者から脂肪細胞を分離培養、必要とする蛋白の遺伝子を導入後、再び脂肪細胞を患者に移植して治療する遺伝子治療体系を構築した。附属病院の未来開拓センターにおける臨床応用を目指している。



チャートラウンド風景

糖尿病・代謝・内分泌内科における教育

1) 卒前教育

糖尿病・代謝・内分泌内科では、医学部学生に対し、ユニット講義、ベッドサイドラーニングならびにクリニカルクラークシップを実施している。担当する領域は、内分泌疾患、糖尿病、脂質代謝異常、

肥満および老年病である。

ユニット講義では、疾患の基礎病態や診断と治療に加え、最近の先端医療に関する知見、社会的問題、医療経済問題等について紹介する。ベッドサイドラーニングでは、当該分野の疾病に罹患した症例と実地に接する機会を提供している。当科の特徴として、2週間の当科配属期間中、学生は専門医資格を有するスタッフの指導により診察技法を学び、診断に至る論理的思考法を身につけ、エビデンスに基づいた治療選択を学べるよう体系だてた教育を心がけている。少人数のグループ討論により理解を深める教育法も重視する。クリニカルクラークシップでは、卒後研修への橋渡しの役割から、BSLに比べさらに深く症例を学べるよう配慮している。症例を担当する学生は、準主治医的意識を持つことを要求され、担当医による診断・治療のプロセスに常に立ち会うほか、症例検討会において症例呈示と討論を積極的に行なう。当科独自の試みとして、受け持ち症例に関連した学会 (日本糖尿病学会、内分泌学会、老年医学会の年次学術集会など) への参加も積極的に支援している。また、医学部以外にも、薬学部、看護学部、教育学部 (養護教諭養成課程) の学生に対しても、要望に応じて外来および病棟での診療見学の機会を設けている。

2) 卒後教育

当科では、通年にわたり初期研修医が2名前後ローテートに訪れている。代謝内分泌領域のみならず、内科全般に対する教育を心がけ、主として助教および病棟担当の医員が指導を担当している。週に一度のチャートラウンドおよびベッドサイドにおける教授回診を実施し、診断および治療選択の考え方からプレゼンテーションの技法までを研鑽する。回診にあたってはウイークリーサマリーの作成が義務づけられ、退院時には内科学会内科認定医申請と同書式による退院サマリーを作成、それぞれ指導医による添削指導が行なわれる。また、週に一度の脳外科との内分泌下垂体疾患の合同カンファレンス、月に一度の泌尿器との合同カンファレンス、クリニカルカンファレンス (典型的症例、特殊な症例、診断や治療に苦慮した症例などの発表と討議) があり、専門分野を横断した考え方・情報交換の必要性和ノウハウを学ぶことができる。さらに、糖尿病、内分泌・代謝疾患、老年病に関するレクチャーと抄読会が定期的開催され、研修医は実地診療に必要な病態生理、診断法、治療の最新知見などを

アップデートすることができる。学会報告，認定医獲得のための指導も積極的に行っている。



研究室での風景

糖尿病・代謝・内分泌内科における研究

当科で実施されてきた主な基礎研究の内容については，“医学研究院細胞治療内科学”の項に紹介しているため，ここでは附属病院で実施されている臨床的な検討について述べる。

1) 内分泌疾患の病態解明と診断治療法の開発

千葉県甲状腺がん検診において共同研究により微小甲状腺癌の診断とボーダーライン病変の多因子解析を数年にわたり実施，これに基づいた症例の follow up を継続しておりさらに解析を継続中である。副腎皮質病変におけるバソプレッシン受容体異常症がステロイドの自律性分泌や代謝症候群の発症に関わることを見出し，手術施行症例では前後の病態の変化を観察し，手術標本を用いた遺伝子解析等も用いて病態解明につなげている。日本人における遺伝子異常と褐色細胞腫の病態・予後の関係を多施設研究で明らかにした。

2) 生活習慣病の新規の予防および介入法の樹立

千葉県の委託研究により，一般診療所での双方向性IT（情報技術）を用いた「千葉県健康生活コーディネートプログラム」を施行し，男性メタボリックシンドローム患者において著明な臨床改善効果をあげ，有用性を立証した。

3) 糖尿病患者のインスリン抵抗性，血糖変動，合併症に関する検討

糖尿病患者について，グルコースクランプ法を用いたインスリン抵抗性の評価，連続血糖測定装置（continuous glucose monitor：CGM）を用いた24

時間患者血糖評価を併用したより良好な血糖管理と合併症の予防，新しいリスクマーカーの開発を目指している。

4) 脂肪細胞による代謝疾患の再生医療の臨床展開

前述のように，培養ヒト脂肪細胞を摘出脂肪組織より調整することに成功し長期に安定した活性物質を分泌する遺伝子導入脂肪細胞を樹立した。LCAT発現細胞移植によるLCAT欠損症の新規の細胞治療に関わる臨床研究を大学病院審査委員会に申請中である。

5) 高度肥満に対する介入

管理栄養士による食事指導，運動療法と行動修正療法を組み合わせた長期フォローアップ体制を構築し，入院および外来で実施できる効果的かつ持続性のある肥満治療法の開発に努めている。

6) ウエルナー症候群の病態解明と治療ガイドライン作成

ウエルナー症候群に関する豊富な診療・研究経験に基づき，横手を研究代表者とする厚生労働科学全国研究班（平成21年度～）を組織し，治療指針を確立するための研究にあたっている。同疾患に関する全国病態調査ならびに診断基準の改訂，そして世界初の診療ガイドライン作成，患者由来iPS細胞の樹立を通じた新規再生医療の開発など，当科が中心となって実施・提示していく計画である。

おわりに

糖尿病・代謝・内分泌内科における診療・教育・研究の現状について紹介した。当科の使命は，全国に2,000万人といわれる糖尿病患者とその予備軍，専門的診療を要する内分泌疾患患者，高度肥満者，重症高脂血症患者，早老症患者など，この分野の疾患に対する最高水準の治療を実施・開発するとともに，その診療に携わり指導にあたる良医を育成することにある。一方，日本の地域医療は専門医だけで成り立つものではなく，自らの専門分野に限定されない“内科医”としての自覚を有する医師が必要とされている。当科では，その一つの手がかりを老年医学に求めている。複数臓器にまたがる疾患を有し，加齢という生理的变化を伴う高齢患者の全身的な診療を通じて，新しい臨床医のスタイルを提案したいと考えている。

（よこて こうたろう）