

## 呼 吸 器 内 科

教 授：桑野 和善	呼吸器病学
准教授：田井 久量	呼吸器病学
准教授：児島 章	呼吸器病学
准教授：中山 勝敏	呼吸器病学
講 師：竹田 宏	呼吸器病学
講 師：荒屋 潤	呼吸器病学
講 師：高木 正道	呼吸器病学

### 教育・研究概要

#### I. 教 育

肺は外界と直接接するために、かつて結核蔓延の時代は、呼吸器内科医イコール肺結核医であった。肺結核の減少とともに、近代の呼吸器病学は、肺生理学の全盛となった。主要な呼吸器疾患が、肺生理学、肺機能によって疾患概念、病態、治療が理解あるいは解明されていたが、生化学、分子生物学の導入によって病態解明は飛躍的に進み、画期的な治療法が確立されてきた。しかしながら、感染症、肺癌、気管支喘息、COPD、間質性肺炎といった、呼吸器病学の主要な疾患さえもまだ十分な治療法が確立されたとは言えない。しかもいずれの疾患も加齢と深く関連するために、WHOの報告によれば、2030年には、これらの疾患のうち、COPD、肺炎、肺癌が、全世界における死亡原因の3、4、5位になることが予想されている。高齢化社会の到来に伴い、呼吸器疾患は人類が取り組むべきもっとも重要な課題になると予測されている。

呼吸器疾患は多彩であり、性格の全く異なった疾患が混在し、それぞれが急増しているために、その病態解明と治療を確立あるいは実行する呼吸器内科医は、世界的にも国内でも不足し、深刻な社会問題となっている。呼吸器疾患は腫瘍学、感染症学、免疫学、生理学などその内容はバラエティに富み、幅広く内科全体をカバーしている。実力ある呼吸器内科医を育てることが当科の果たすべき役割である。当科のカリキュラムは、内科認定医の取得に始まり、呼吸器専門医から呼吸器指導医資格取得できる指導体制と研修システムを確立している。呼吸器疾患は、直接生死に関わる領域であり、気管支鏡、胸腔ドレナージ、人工呼吸器など体得すべき専門的技術も多い。また、腫瘍学、免疫学、生理学、生化学、分子生物学など基礎知識の習得と、肺癌、アレルギー疾患、COPD、間質性肺炎、感染症などの専門各分野のエキスパートとなるために、大学院、留学などに

よる研究を奨励している。臨床と研究を通じて、幅広く内科学を習得し、呼吸器内科学を専門とすることで社会に貢献できる内科医を育成することを目標としている。

学生、研修医、レジデント、スタッフ一体となった新入院・退院患者症例のカンファレンスは、毎週2-3時間をかけて行い、症例プレゼンテーションは、主に学生と研修医が行い、容赦のない質問が指導医よりなされるがよい修練となっている。回診、呼吸器内視鏡カンファレンス、放射線科、呼吸器外科合同のカンファレンスは、実際の症例を経験する機会である。著名な講演者を迎えての講演会は、本人以外の附属病院からも出席する年4回の定期的な講演会である。Up to Dateの抄読会、リサーチカンファレンスは、最新の臨床及び研究を学ぶ場としている。

#### II. 研 究

##### 1. 基礎研究

呼吸器系の生理と病態を掘り下げ新たな概念を確立するためには、基礎的研究は欠くことのできない重要な領域である。基礎研究の大きなテーマとしては、呼吸器系における萌芽（幹細胞と分化）、終焉（老化とアポトーシス）と病態（細胞から生体レベルに至る炎症応答）にそれぞれアプローチする。

##### 1) 呼吸器系幹細胞の確立に関する研究

肺は外界から空気と同時に様々な毒性物質や感染性微生物を吸引するため、常に細胞障害と再生治療とが繰り返される環境にある。つまり肺傷害とそれに対する再生治療機転のバランスが様々な病態進展を決定する因子となる。我々は肺における再生のメカニズムを明らかにするとともにiPS細胞を用いた呼吸器系幹細胞の確立を目指す。この研究を通じて、肺の分化や各種疾患病態を解明し、新たな治療法の開発へと展開する。特に、気道上皮細胞の再生と分化、特に障害から再生に至る過程における、幹細胞の分化について検討している。

##### 2) 呼吸器系細胞の老化とアポトーシスに関する研究

肺の病気の多くは加齢に伴いその頻度は増大し、また喫煙などの活性酸素刺激が老化やアポトーシスを誘導する事が明らかになっている。呼吸器系細胞の生理的培養実験系を用いて、喫煙や活性酸素が気道における線維化・老化・アポトーシス等を惹起するメカニズムを解明する。まず、肺癌のために切除されたヒト肺組織より、気道上皮細胞を分離培養した。このprimary cultureを用いて、喫煙による細

胞老化の機序を検討し、COPDにおける肺細胞老化の意義を研究している。また、間質性肺炎の肺組織とCOPDの肺組織における肺上皮細胞の老化を検討したところ、間質性肺炎において過剰に老化が進行していた。画期的な結果と考え、国際学会に発表し、現在投稿中である。

### 3) 急性肺障害の発症メカニズムに関する研究

急性肺傷害とそれに続く肺線維化は重度の呼吸不全に至る病態であるが、その発症機序は未だ解明に至っていない。動物を用いた薬剤性肺傷害モデルは、病態解明や治療効果に有力な道具立てとなる。各種薬剤を用いて急性肺障害、線維化の動物モデルを確立し、幹細胞、アポトーシス、老化、オートファジーといった基本的な細胞現象と病態との関連性を解明することによって、病態の解明と治療法の開発を目指す。ヒト肺組織より得た気道上皮細胞を用いて、二本鎖RNAウイルス感染を想定したpolyICを暴露すると、インスリンのない培養液中では速やかにアポトーシスが誘導される。このアポトーシスは、caspase-8依存性であり、インスリンによる生存シグナルは、ERK, AKTを介するものであった。すでに国際学会に発表した。今後、耐糖能異常マウスなどを用いた肺損傷モデルにおいて検討する予定である。

## 2. 臨床研究

臨床医学の重要な使命の一つは、病態の解明を通じて多くの人を病から解放することである。人口増加と高齢化の進行により、近い将来全世界において呼吸器領域の病であるCOPD、肺炎、肺癌が、死亡原因の3、4、5位を占めることが予想されている。臨床研究としては、このCOPD、呼吸器感染症、肺癌に対し新しい診断と治療の確立を目指す。

### 1) 全身疾患としてのCOPDに関する研究

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、喫煙を主因とし末梢気道炎症から気流制限を呈する病態である。近年COPDは呼吸器のみの疾患ではなく、心疾患、糖尿病、骨粗鬆症、など依存症と関連する全身性の炎症性疾患である事が明らかとなってきた。本研究では、COPD患者に関して呼吸器以外の病態や栄養状態・各種バイオマーカー等を評価し、COPDの重症度/予後との関連を明らかにする。これによりCOPDが全身性炎症疾患となつてゆくメカニズムや臨床介入の可能性を検討する。当院循環器内科、糖尿病代謝内科と共同研究によって、糖尿病あるいは心不全、冠動脈疾患とCOPDの合併頻度を調査した。また、患者より得た血清、尿を用いて炎症性サイトカイン、酸化ストレスを測定し、肝

疾患及びその合併による影響を検討した。今後COPDあるいは併存症に対する治療介入によって、各疾患に及ぼす影響を検討する。

### 2) 呼吸器感染症における新たなバイオマーカーの確立に関する研究

市中肺炎は、抗菌剤の進歩によりその死亡率は低下してきているが、依然先進国での感染症による死亡原因として最も重要である。しかしながら症状や画像と既存の検査のみからは、細菌性肺炎の正確な診断が困難である事は少なくない。抗菌剤無効のウイルス性肺炎や肺癌に伴う閉塞性肺炎、また各種間質性肺炎は、重要な鑑別診断であり、これらは治療方針が全く異なる。診断確定のないまま抗菌剤を使用することは、病態の悪化や副作用・耐性菌の誘導、逆に不十分な抗菌剤使用による感染の遷延化を招くことがあり、医療経済的にも大きな問題である。そこで細菌性肺炎を正確に診断し、抗菌剤の効果判定及び中止の指標と成り、容易に測定可能な血清学的指標であるバイオマーカーが求められている。各種感染症バイオマーカー候補と肺炎重症度指標や予後と確定診断とを評価し、それらの臨床的な有用性を明らかにする。これにより簡便有効な呼吸器感染症のマーカーを確立し、それを用いて実効的な呼吸器感染症に関する診断と治療のフローチャート策定を目指す。まず、当科入院した肺炎患者の血清中 procalcitonin を測定した。このマーカーは細菌性肺炎に特異的なマーカーとされているが、その有用性を検討する。

### 3) 肺癌化学療法における治療予測因子に関する研究

進行非小細胞肺癌は予後が極めて悪く、化学療法も奏率が30~40%と効果は不十分である。また治療薬剤も高価で個人、社会のレベルで経済的影響も大きい。したがって患者の薬剤感受性を弁別し投与する個別化医療の概念は極めて重要である。特に我々が治療効果予測の候補として注目しているものは、担癌状態での血管新生を評価する指標である。腫瘍血管新生は腫瘍増大に関与し、新しい抗癌剤のターゲットとしても重要である。これらの研究を通じて、肺癌化学療法患者における個別化化学療法のストラテジー確立を目指す。肺癌、間質性肺炎、など各種呼吸器疾患患者の血清中 VEGF など血管ないしリンパ管の増殖因子を測定し、各病態と脈管新生との関連性を検討している。

## 「点検・評価」

### 1. 教育

卒前教育については、例年と同様に講義・実習・試験を行ったが、呼吸器ユニットにおける外科、内科、病理の講義内容の重なりや不足している点に関する検討を行った。また、短縮された講義時間内に卒業や国家試験に必要な知識を提示することは不可能である。したがって、講義については各教官に一任するが、試験に必要な知識は、シラバスに盛り込むように統一した。いかに内容を充実させ、リサーチマインドを持たせる興味ある講義を行うこと、試験に十分な知識はシラバスに盛り込み、自主的学習を促すことを目標に工夫をかさねたい。

学生、研修医、レジデント、スタッフ一体となった新入院・退院患者症例のカンファレンスでは、患者のプレゼンテーションを若手医師が行い、指導医が足りない点、質問を重ねるなど、実際の症例を通じた教育を行った。回診、呼吸器内視鏡カンファレンス、放射線科、呼吸器外科合同のカンファレンスでも、実際の教育的症例を用いた検討を行っている。著名な講演者を迎えての講演会、Up to Dateの抄読会、リサーチカンファレンスなどによって、臨床、研究面での最先端の知識を学ぶように指導している。第三病院、柏病院、青戸病院においても同様の目的で、回診、カンファレンス、抄読会を行っている。また、貴重な症例は、内科学会、呼吸器学会において症例発表や誌上発表を行い、特に若手医師の教育に役立っている。

### 2. 研究

臨床研究：「呼吸器感染症診断と治療におけるバイオマーカーの有用性の検討」、「非小細胞肺癌患者におけるニトログリセリン併用試験」、糖尿病・内分泌内科との共同研究「糖尿病代謝内分泌内科外来における COPD の合併頻度の研究」循環器内科との共同研究「循環器内科外来における COPD の合併頻度の研究」はいずれも進行中である。第三病院呼吸器内科は、結核や非結核性抗酸菌症の学会発表や誌上発表を行っている。柏病院、青戸病院もそれぞれの地域特殊性を生かした臨床研究や基礎研究を計画中である。日本内科学会、呼吸器学会、結核病学会、睡眠学会、などにおいて発表を行っている。

基礎研究：「TGF- $\beta$  活性化による老化及びアポトーシスの肺病変における重要性」「老化と肺線維症」「気道上皮細胞の喫煙による老化」「COPD 気道病変における老化の役割」「肺癌における血管内皮前駆細胞」「iPS 細胞を用いた呼吸器疾患の治療戦略」「オートファジーと呼吸器疾患」といったプロジェ

クトが進行中である。すでに国際学会や国内の総会にて発表し、執筆中ないし投稿中である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, Yoshida M, Asamura T, Ohnishi T, Arai H, Araya J, Kuwano K, Yamaya M. A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(8) : 1453-7.
- 2) Asamura T, Ohnishi T, Nakayama K, He M, Yamasaki M, Ebihara T, Ebihara S, Furukawa K, Arai H. Low serum 1,25-dihydroxyvitamin D level and risk of respiratory infections in institutionalized older people. *Gerontology* 2010 Jan 12. [Epub ahead of print].
- 3) Yoshida M, Nakayama K, Yasuda H, Kubo H, Kuwano K, Arai H, Yamaya M. Carbocysteine inhibits oxidant-induced apoptosis in cultured human airway epithelial cells. *Respirology* 2009; 14(7) : 1027-34.
- 4) Asada M, Yoshida M, Suzuki T, Hatachi Y, Sasaki T, Yasuda H, Nakayama K, Nishimura H, Nagatomi R, Kubo H, Yamaya M. Macrolide antibiotics inhibit respiratory syncytial virus infection in human airway epithelial cells. *Antiviral Res* 2009; 83(2) : 191-200.
- 5) 皆川俊介, 荒屋 潤, 弓野陽子, 野尻さと子, 小島淳, 原 弘道, 沼田尊功, 河石 真, 中山勝敏, 桑野和善. 肺における細胞内輸送機能と病態生理 気道上皮細胞の老化における SIRT6 の役割 abnormal epithelial-mesenchymal interactions. *分子呼吸器病* 2010; 14(1) : 89-91.

### II. 総 説

- 1) Yasuda H, Nakayama K, Sasaki T, Yanagihara K. Dual antibody plus chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Immunotherapy* 2009; 1(3) : 339-40.
- 2) Yasuda H, Nakayama K, Sasaki T, Yanagihara K. Fas signal and cancer progression. *Immunotherapy* 2009; 1(3) : 338.
- 3) Yasuda H, Nakayama K, Sasaki T, Yanagihara K. Nitric oxide and cancer immunity in solid tumor tissues. *Immunotherapy* 2009; 1(3) : 338.
- 4) 安田浩康, 佐々木陽彦, 中山勝敏, 吉田元樹, 旗智幸政, Deng X, 山谷睦雄. 【ライノウイルス感染と呼吸器疾患 最新の知見と治療への展望】 COPD・気管支喘息増悪の管理・治療 喀痰調整薬のライノウイルス感染・気道炎症抑制作用と臨床効果. *化療の領域* 2009; 25(12) : 2495-504.



- 5) 中山勝敏, 荒屋 潤, 河石 真. 【ライノウイルス感染と呼吸器疾患 最新の知見と治療への展望】 COPD・気管支喘息増悪の管理・治療 漢方薬のライノウイルス感染・気道炎症抑制作用と臨床効果. 化療の領域 2009; 25(12): 2478-85.
- 6) 山谷睦雄, 吉田元樹, 中山勝敏, 安田浩康, 久保裕司. 【呼吸器における薬剤の現状と開発】 気道疾患去痰薬. LUNG 2009; 17(3): 265-9.
- 7) 中山勝敏, 沼田尊功, 原 弘道. 【マクロライドの COPD・炎症性呼吸器疾患治療への展開】 呼吸器疾患治療への展開 COPD. 化療の領域 2010; 26(3): 408-15.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) 野尻さと子, 弓野陽子, 中山勝敏, 皆川俊介, 小島淳, 沼田尊功, 濱田直樹, 河石 真, 木下 陽, 荒屋潤, 桑野和善. (ポスター: アレルギー・免疫・炎症病態生理 4) 気管支喘息患者の周術期管理～当院におけるプロトコールの変更点と現状～. 第49回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 6月. [日呼吸会誌 2009; 47 (増刊): 314]
- 2) 木下 陽, 野尻さと子, 中山勝敏, 田中幹子, 鮫島つぐみ, 桑野和善, 千葉伸太郎. (ポスター: 睡眠呼吸障害 1) オーバーラップ症候群の実態. 第49回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 6月. [日呼吸会誌 2009; 47 (増刊): 182]
- 3) 中山勝敏. (ミニレクチャー) COPDの新しいガイドライン. 東京内科医会第177回臨床研究会. 東京, 11月.
- 4) 中山勝敏. (ランチョンセミナー 2) 喘息と面性閉塞性肺疾患における病態と薬物療法の特徴. 第3回日本薬局学会学術総会. 横浜, 11月.
- 5) 中山勝敏, 吉田元樹, 大類 孝, 海老原孝枝, 荒井啓行. 高齢者におけるツベルクリン反応と感染症およびその予後との関連. 第51回日本老年医学会学術集会. 横浜, 6月.
- 6) 中山勝敏, 沼田尊功, 大類 孝, 海老原孝枝, 弓野陽子, 荒屋 潤, 荒井啓行, 桑野和善. (ポスターディスカッション: 高齢者肺炎の予防) 高齢者におけるツベルクリン反応と感染症およびその予後との関連. 第49回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 6月. [日呼吸会誌 2009; 47 (増刊): 120]
- 7) 皆川俊介, 荒屋 潤, 弓野陽子, 野尻さと子, 小島淳, 濱田直樹, 沼田尊功, 木下 陽, 河石 真, 中山勝敏, 野元吉二, 桑野和善. (ポスターディスカッション: 免疫・炎症と肺細胞) 気道上皮細胞の老化におけるSIRT6の役割. 第49回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 6月. [日呼吸会誌 2009; 47 (増刊): 113]
- 8) 河石 真, 小島 淳, 野尻さと子, 沼田尊功, 鮫島つぐみ, 皆川俊介, 弓野陽子, 濱田直樹, 木下 陽, 荒屋 潤, 野元吉二, 中山勝敏, 桑野和善. (ポスター: 肺癌 EGFR 阻害薬 3) ゲフィチニブ投与歴のある非小細胞肺癌患者に対するエルロチニブ治療の検討. 第49回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 6月. [日呼吸会誌 2009; 47 (増刊): 266]
- 9) 荒屋 潤, 皆川俊介, 弓野陽子, 野尻さと子, 沼田尊功, 河石 真, 野元吉二, 中山勝敏, Nishimura S, 桑野和善. (ポスター: 免疫・炎症と肺細胞 気道上皮細胞・線維芽細胞) Transforming Growth Factor- $\beta$ による気道上皮細胞老化の上皮-間葉系細胞間相互作用に及ぼす影響. 第49回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 6月. [日呼吸会誌 2009; 47 (増刊): 307]
- 10) 佐々木陽彦, 中山勝敏, 安田浩康, 吉田元樹, 山谷睦雄. (ポスターディスカッション: 間質性肺炎) プロトンポンプ阻害薬ランソプラゾールによる, 慢性閉塞性肺疾患急性増悪の抑制. 第49回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 6月. [日呼吸会誌 2009; 47 (増刊): 118]
- 11) Minagawa S, Araya J, Yumino Y, Nojiri S, Kojima J, Hara H, Numata T, Kawaishi M, Nakayama K, Kuwano K. Involvement of epithelial cell senescence in IPF pathogenesis. 14th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. Seoul, Nov.
- 12) Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, Yoshida M, Asamura T, Okinaga S, Suzuki T, Ohuchi Y, Shindo T, Ohnishi T, Arai H, Araya J, Kuwano K, Nukiwa T, Yamaya M, Sasak H. The proton pump inhibitor, lansoprazole, reduces frequency of exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). ERS (European Respiratory Society) Annual Congress 2009. Vienna, Sept.
- 13) Nakayama K, Sasaki T, Yumino Y, Minagawa S, Nojiri S, Yoshida M, Numata T, Hara H, Kawaishi M, Araya J, Yamaya M, Kuwano K. An inhibitor of HMG-CoA reductase, pitavastatin, inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. ERS (European Respiratory Society) Annual Congress 2009. Vienna, Sept.
- 14) Yumino Y, Nojiri S, Minagawa S, Numata T, Hara H, Kawaishi M, Araya J, Nakayama K, Kuwano K. Effects of pro-inflammatory cytokines on the cellular senescence in the human bronchial epithelial cells cultured in air-liquid interface methods. ERS (European Respiratory Society) Annual Congress 2009. Vienna, Sept.
- 15) 山川英晃, 高坂直樹, 石川威夫, 数寄泰介, 皆川俊介, 小島 淳, 沼田尊功, 原 弘道, 河石 真, 荒屋潤, 中山勝敏, 桑野和善. インフルエンザ肺炎 (H1N1)

と診断した2例。第188回日本呼吸器学会関東地方会。東京、2月。

- 16) 吉田正宏, 小島 淳, 数寄泰介, 高坂直樹, 弓野陽子, 野尻さと子, 皆川俊介, 石川威夫, 沼田尊功, 原弘道, 荒屋 潤, 河石 真, 中山勝敏, 桑野和善。右下肺野に難治性浸潤影を呈し気管支閉鎖症が疑われた1例。第187回日本呼吸器学会関東地方会。東京、11月。
- 17) 吉田和史, 数寄泰介, 市川晶博, 石川威夫, 原 弘道, 沼田尊功, 河石 真, 荒屋 潤, 中山勝敏, 桑野和善。Paraneoplastic glomerular diseaseを合併したと思われる縦隔型肺癌の1例。第187回日本呼吸器学会関東地方会。東京、11月。
- 18) 小島 淳, 町田雅美, 鮫島つぐみ, 弓野陽子, 野尻さと子, 皆川俊介, 沼田尊功, 濱田直樹, 木下 陽, 河石 真, 荒屋 潤, 野元吉二, 中山勝敏, 桑野和善。治療薬剤選択に難渋した慢性壊死性肺アスペルギルス症(CNPA)の一症例。第184回日本呼吸器学会関東地方会。東京、5月。

## 総 合 診 療 部

教 授：法橋 建	総合診療，臨床神経学，脳血管障害の病態生理，頭痛
教 授：武田 信彬	総合内科学，循環器病学，糖尿病学
教 授：多田 紀夫	総合診療，脂質代謝学，高齢医学，医学教育，臨床栄養学，臨床検査学
准教授：鈴木 英明	総合診療，循環器病学
准教授：西山 晃弘	総合内科学，循環器病学，脂質代謝学
准教授：根本 昌実	総合内科学，糖尿病学
准教授：吉田 博 (臨床検査医学より出向)	総合診療，脂質代謝学，高齢医学，動脈硬化，臨床栄養学，臨床検査学
講 師：四方 千裕	総合内科学
講 師：古谷 伸之	総合診療，医学教育
講 師：柳内 秀勝	総合診療，脂質代謝学，高齢医学，医学教育，臨床栄養学，臨床検査学
講 師：平本 淳	内科学，総合診療，消化器病学

## 教育・研究概要

### 【本院】

1. 当科初診患者における，受診にあたっての保健医療情報利用の実態調査

さまざまな症候・症状を訴え，多様な背景を有する当科の初診患者において，受診の契機などについての保健医療情報の利用の実態を調査した。総合診療部外来を受診し調査に同意が得られた初診患者に対し，独自の質問票を用いた断面調査を行った。

対象は63名(男/女=35/28)で，平均年齢は $41.7 \pm 14.8$ 歳であった。受診の契機となった医療情報があつた対象者は約4割であった。情報源として多かったものがインターネット：12名，知人・家族からの情報：13名で，約半数であった。新聞・雑誌・テレビ番組などは少ない傾向であった。インターネットを利用した対象者のすべてが疾患や症状，半数が医療機関や医師についての情報を，知人からの情報を利用した対象者のうちのすべてが疾患や症状，半数が検査や治療について，また，医療機関や医師についての情報を得ていた。また，それぞれの情報源の利用の有無について，性別および30歳代以下の若年層とそれ以外の年齢層とで差がみられる