

リウマチ・膠原病内科

教授：山田 昭夫 リウマチ膠原病内科
准教授：黒坂大太郎 リウマチ膠原病内科

教育・研究概要

リウマチ膠原病内科は新しい診療内科として体制を整えるべく診療，教育，研究活動の充実に努めた。研究面においては以下のことを中心に展開している。

I. 膠原病患者におけるテロメラーゼの解析

近年，リンパ球活性化の際，テロメラーゼ活性が上昇することが報告され，免疫系細胞におけるテロメラーゼの重要性が注目されている。そこで我々は自己免疫性疾患患者においてテロメラーゼ活性を測定し，その動向に注目している。また同時にテロメア長も測定し，比較検討している。

II. 関節リウマチにおける滑膜血管新生に関する研究

近年，悪性腫瘍の新しい治療戦略として血管新生抑制療法が注目されている。関節リウマチにおいても，その関節炎や関節破壊のメカニズムには関節滑膜の血管新生が大きな役割を担っている。よって血管新生抑制療法は，関節リウマチにとっても新しい治療戦略となりうる。そこで我々は，実験動物モデルを用いて，血管新生抑制物質エンドスタチンの投与実験を行い，その有用性や作用機序を詳細に検討している。

また近年，血管新生のメカニズムとして，骨髄細胞由来の血管内皮前駆細胞の関与が明らかになった。そこで我々はマウス関節炎モデルを用いて，炎症性滑膜の新生血管における血管内皮前駆細胞の動向について解析を進めている。

さらに，VEGF(血管内皮増殖因子)など血管新生に関与するサイトカインの炎症性滑膜における遺伝子発現やタンパク発現の経時的な変化についても，マウス関節炎モデルを用いて解析を進めている。

臨床研究としては，関節リウマチ患者の関節滑膜の血流を関節エコーで評価し，疾患活動性やVEGFなど血管新生関連因子との相関を調べている。

III. 肺線維症における血管新生の関与

肺線維症は，様々な原因により発症するが，その一つに膠原病がある。近年肺線維症の発症機序に関

する研究が各施設で盛んに行われている。最近になり肺線維化のメカニズムに血管新生が関与していることが明らかになり，様々な血管新生抑制物質の投与で肺線維化を抑制できたとの報告がされている。現在我々は，プレオマイシン誘発性肺線維症モデルに対して，強力な血管新生抑制物質であるエンドスタチンを投与し，その有用性を検討している。

「点検・評価」

全身性エリテマトーデスなど膠原病患者の末梢血リンパ球におけるテロメラーゼ活性の研究，また関節リウマチ患者に対する関節エコーと血清データの相関に関する研究においては，多くの患者さんの協力を得て展開中である。関節リウマチ動物モデルにおける血管新生抑制療法については，その有用性をすでに確認している。これら成果の一部は日本リウマチ学会総会および炎症・再生学会等に採択され，学会発表した。またさらにこのことを論文化し，マウス関節炎モデルに対するエンドスタチン投与の効果の報告は海外欧文誌に掲載された。現在，これらの系を進展させ更なる解析を進めている。

当内科はまだ歴史が浅く，スタッフも少ないがゆえの困難もあるが，臨床のみならず研究・教育分野へも力を注いでおり，バランスのとれた体制作りを目指している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kurosaka D, Yoshida K, Yasuda J, Yasuda C, Noda K, Furuya K, Ukichi T, Kingetsu I, Joh K, Yamaguchi N, Saito S, Yamada A. The effect of endostatin evaluated in an experimental animal model of collagen-induced arthritis. *Scand J Rheumatol* 2007; 36(6): 434-41.
- 2) Toyokawa Y, Kingetsu I, Yasuda C, Yasuda J, Yoshida K, Kurosaka D, Yamada A. A case of pure red cell aplasia complicated by Evans syndrome. *Mod Rheumatol* 2007; 17(4): 333-7.
- 3) Yoshida K, Yokoyama T, Toyokawa Y, Yasuda J, Kingetsu I, Kurosaka D, Yamada A. Cryofibrinogenemia associated with Sjögren's syndrome: a case of successful treatment with high-dose corticosteroid. *Intern Med* 2007; 46(13): 1039-42.
- 4) Toyokawa Y, Kingetsu I, Yasuda C, Yasuda J, Yoshida K, Kurosaka D, Yamada A. Pancytopenia, including macrocytic anemia, associated with leflunomide in a rheumatoid arthritis patient. *Mod Rheumatol* 2007; 17(5): 436-40.

- 5) Kurosaka D, Yasuda J, Ikeshima-Kataoka H, Ozawa Y, Yoshida K, Yasuda C, Kingetsu I, Saito S, Yamada A. Decreased numbers of signal-joint T cell receptor excision circle-containing CD4⁺ and CD8⁺ cells in systemic lupus erythematosus patients. *Mod Rheumatol* 2007; 17(4): 296-300.
- 6) 高橋英吾, 平井健一郎, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎, 山田昭夫. 間質性膀胱炎を発症したSLE, シェーグレン症候群の一例. *関東リウマチ* 2008; 41: 34-40.

II. 総 説

- 1) 山田昭夫. 【関節リウマチ 患者さんに信頼されるための最新知識とその活用】 関節リウマチ・セミナー 関節リウマチの診断 どのようにして関節リウマチと診断するのか? *Med Pract* 2007; 24(10): 1725-30.

III. 学会発表

- 1) 吉田 健, 黒坂大太郎, 安田千穂, 野田健太郎, 古谷和裕, 浮地太郎, 尾田麻衣美, 金月 勇, 山田昭夫. 種々の投与法を用いたエンドスタチンの関節炎抑制効果の検討. 第28回日本炎症・再生学会. 東京, 8月. [*Inflammation Regenerat* 2007; 27(4): 419]
- 2) 吉田 健, 黒坂大太郎, 安田千穂, 野田健太郎, 古谷和裕, 浮地太郎, 尾田麻衣美, 金月 勇, 山田昭夫. 種々の投与法を用いたエンドスタチンの関節炎抑制効果の検討. 第51回日本リウマチ学会. 横浜, 4月. [日リウマチ会国際リウマチシンポジウム抄集51回・16回 2007: 262]
- 3) 安田千穂, 黒坂大太郎, 安田 淳, 吉田 健, 古谷和裕, 野田健太郎, 浮地太郎, 尾田麻衣美, 金月 勇, 山田昭夫. マウスコラーゲン関節炎における血管内皮前駆細胞の動向. 第124回成医会総会. 東京, 10月. [*慈恵医大誌* 2007; 122(6): 241]
- 4) 安田千穂, 黒坂大太郎, 安田 淳, 吉田 健, 古谷和裕, 野田健太郎, 浮地太郎, 尾田麻衣美, 金月 勇, 山田昭夫. マウスコラーゲン関節炎における血管内皮前駆細胞の動向. 第51回日本リウマチ学会. 横浜, 4月. [日リウマチ会国際リウマチシンポジウム抄集51回・16回 2007: 383]
- 5) 平井健一郎, 金月 勇, 吉田 健, 黒坂大太郎, 山田昭夫. Ga シンチが診断に有用であった Cogan 症候群の一例. 第51回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜, 4月.
- 6) 吉田 健, 金月 勇, 平井健一郎, 黒坂大太郎, 山田昭夫. 難治性縦隔気腫にシクロスポリン A が著効した皮膚筋炎の1例. 日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜, 4月.

循 環 器 内 科

教 授: 吉村 道博	循環器学
教 授: 清水 光行	循環器学
教 授: 谷口 郁夫	循環器学
准教授: 池脇 克則	循環器学
准教授: 谷口 正幸	循環器学
准教授: 関 晋吾	循環器学
准教授: 山根 禎一	循環器学
准教授: 本郷 賢一	循環器学
准教授: 佐々木英樹	循環器学
講 師: 吉田 哲	循環器学
講 師: 芝田 貴裕	循環器学
講 師: 青山 尚文	循環器学
講 師: 妹尾 篤史	循環器学
講 師: 川井 真	循環器学
講 師: 小武海公明	循環器学
講 師: 蓮田 聡雄	循環器学

教育・研究概要

I. 臨床研究

1. 大規模臨床試験
 - 1) JIKEI HEART Study (Japanese Investigation of Kinetic Evaluation In Hypertensive Event And Remodeling Treatment Study)

前任である望月正武教授が取りまとめた, 虚血性心疾患, または心不全を伴う高血圧患者における, バルサルタン追加内服の予後改善効果を調べる大規模臨床試験であり, 有意に心血管イベントの発生リスクが低下したことが証明され *Lancet* に掲載された (Mochizuki S. et al, *Lancet* 369: 1431-1439, 2007)。
 - 2) J-RHYTHM (Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation)

日本心電学会の主催で日本循環器学会の協賛のもと開始された, 心房細動の薬物療法に関する多施設共同無作為比較試験—洞調律維持治療と心拍数調節治療との比較試験—であり予定登録症例数は早期に達成され, 現在集計結果の解析中である。
 - 3) その他

慢性心不全におけるβ遮断薬による治療法確立のための大規模臨床試験である J-CHF, HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) の慢性心不全に対する改善効果を検討する多施設共同無作為割付試験である PEARL study, 心血管系疾患のリスクを有する高齢者高血圧患者に対する ARB 治療に関し