

- 会合同総会。東京，10月。[臨血 2007；48(9)：1165]
- 7) 矢野真吾，薄井紀子，土橋史明，武井 豊，高原 忍，山口祐子，斎藤 健，大川 豊，笠間絹代，南 次郎，市場 保，小林達之助，神山祐太郎，森川哲行，竹内賢吾，相羽恵介。局所療法が奏効した食道原発 MALT リンパ腫の1例。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会。東京，10月。[臨血 2007；48(9)：1120]
- 8) 武井 豊，薄井紀子，矢野真吾，矢萩裕一，小笠原洋治，杉山勝紀，大坪寛子，山口祐子，小林達之助，神山祐太郎，森川哲行，小林 直，浅井 治，土橋史明，相羽恵介。同種造血幹細胞移植後の細胞遺伝学的再発に，イマチニブ単独療法が奏効した Ph+染色体陽性AML。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会。東京，10月。[臨血 2007；48(9)：1115]
- 9) 小林達之助，土橋史明，矢野真吾，矢萩裕一，武井豊，大坪寛子，高原 忍，山口祐子，南 次郎，神山祐太郎，森川哲行，大澤 浩，薄井紀子，相羽恵介。初発中枢神経原発リンパ腫15例に対する大量MTX療法を含む治療の検討。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会。東京，10月。[臨血 2007；48(9)：1057]
- 10) 市場 保，井上大輔，南 次郎，矢野真吾，薄井紀子，相羽恵介。持続硬膜外ブロックにより疼痛緩和が得られた成人T細胞性白血病/リンパ腫の1例。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会。東京，10月。[臨血 2007；48(9)：1011]
- 11) 土橋史明，薄井紀子，矢野真吾，武井 豊，矢萩裕一，高原 忍，山口祐子，南 次郎，荒川泰弘，小林達之助，神山祐太郎，森川哲行，大澤 浩，丸山 大，相羽恵介。高齢者急性骨髄性白血病の寛解導入療法におけるdaunorubicinの役割。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会。東京，10月。[臨血 2007；48(9)：949]
- 12) 薄井紀子，土橋史明，矢野真吾，武井 豊，山口祐子，笠間絹代，荒川泰弘，小林達之助，神山祐太郎，森川哲行，牧 信子，小林 直，浅井 治，海渡 健，相羽恵介。慢性骨髄性白血病に対するImatinib療法 初期30日間投与量と有効性の検討。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会。東京，10月。[臨血 2007；48(9)：944]

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
講師：矢野 平一	呼吸器病学
講師：竹田 宏	呼吸器病学
講師：中山 勝敏	呼吸器病学

教育・研究概要

I. 教育概要

呼吸器疾患の急増にもかかわらず，世界的にも国内でも呼吸器内科医は不足しており，深刻な問題となっている。実力ある呼吸器内科医を育てるために，教室では，カリキュラムの中で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まで責任を持った指導体制と研修システムを確立している。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，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。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呼吸器内科医を育成することを目標としている。

II. 研究概要

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ものである。

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り，種々の肺疾患において過剰な細胞死（アポトーシス）の関与が報告されている。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。

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。

3) 急性肺障害と肺線維化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、時系列的に詳細に検討することで、その病態の解明を目指す。

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ものである。

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 airflow 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、全身性炎症を示す疾患である事が明らかとなってきた。本研究では、COPD 患者様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。

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。

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、化学療法も奏効率が 30~40% と効果は不十分である。また治療薬も高価で個人、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。

「点検・評価」

1. 教育

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内容の重なりや不足している点に関する検討を定期的に行う必要がある。また、講義時間は内容と比較し絶対的に不足していると思われる。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はなかなか難しいが、今後検討する必要がある。

2. 研究

臨床研究、基礎研究ともに始まったばかりである。「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」などの臨床研究、「インテグリンによる TGF- β 活性化及びアポトーシスの肺病変における重要性」といった基礎研究もスタートした。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kaneta T, Takai Y, Iwata R, Hakamatsuka T,

- Yasuda H, Nakayama K, Ishikawa Y, Watanuki S, Furumoto S, Funaki Y, Nakata E, Jingu K, Tsujitani M, Ito M, Fukuda H, Takahashi S, Yamada S. Initial evaluation of dynamic human imaging using 18F-FRP170 as a new PET tracer for imaging hypoxia. *Ann Nucl Med* 2007; 21(2): 101-7.
- 2) Yamaya M, Sasaki T, Yasuda H, Inoue D, Suzuki T, Asada M, Yoshida M, Seki T, Iwasaki K, Nishimura H, Nakayama K. Hochu-ekki-to inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. *Br J Pharmacol* 2007; 150(6): 702-10.
- 3) Yamada M, Kuwano K, Maeyama T, Yoshimi M, Hamada N, Fukumoto J, Egashira K, Hiasa K, Takayama K, Nakanishi Y. Gene transfer of soluble transforming growth factor type II receptor by *in vivo* electroporation attenuates lung injury and fibrosis. *J Clin Pathol* 2007; 60(8): 916-20.
- 4) Yasuda H, Kaneta T, Takai Y, Nakayama K, Iwata R, Ito M, Tsujitani M, Takahashi S, Yamada S, Sasaki T, Yanagihara K, Yamaya M. Tumor hypoxia imaging with [F-18] fluoronitroimidazole in non-small-cell lung cancer. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(7): 1142-4.
- 5) Araya J, Kawabata Y, Tomochi N, Kaneko K, Hayashi K, Iwabuchi K, Terasaki Y, Kawashima T, Watanabe M. Allergic inflammatory reaction is involved in necrosis of human pulmonary dirofilariasis. *Histopathology* 2007; 51(4): 484-90.
- 6) Araya J, Cambier S, Markovics JA, Wolters P, Jablons D, Hill A, Finkbeiner W, Jones K, Broaddus VC, Sheppard D, Barzack A, Xiao Y, Erle DJ, Nishimura SL. Squamous metaplasia amplifies pathologic epithelial-mesenchymal interactions in COPD. *J Clin Invest* 2007; 117(11): 3551-62.
- 7) Yasuda H, Nakayama K, Sasaki T, Asada M, Motoki Yoshida M, Yanagihara K, Yamaya M. Partial response by nitroglycerin plus amrubicin regimen in patients with refractory and recurrent advanced non-small cell lung cancer who had received at least third-line chemotherapy: Case report. *Cancer Ther* 2007; 5: 451-6.
- 8) Iwasaki K, Kato S, Manma Y, Niu K, Ohru T, Okitsu R, Higuchi S, Ozaki S, Kaneko N, Seki T, Nakayama K, Furukawa K, Fujii M, Arai H. A pilot study of banxia houpu tang, a traditional Chinese medicine, for reducing pneumoni risk in older adults with dementia. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(12): 2035-40.
- 9) Ouchi H, Fujita M, Ikegame S, Ye Q, Inoshima I, Harada E, Kuwano K, Nakanishi Y. The role of collagenases in experimental pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21(2): 401-8.
- 10) 高木正道, 皆川俊介, 齋藤桂介, 矢野平一, 最上拓児, 原田潤太, 大村光浩, 山口 裕. 肺線維症合併全身性強皮症に発生した進行性胃癌の1剖検例 第20回柏病院CPC. 慈恵医大柏病医報 2007; 14(1): 28-32.
- 11) 金子有吾, 長山直弘, 川辺芳子, 島田昌裕, 鈴木純一, 久能木真喜子, 松井芳憲, 川島正裕, 鈴木純子, 有賀晴之, 大島信治, 益田公彦, 松井弘稔, 永井英明, 田村厚久, 赤川志のぶ, 豊田恵美子, 町田和子, 倉島篤行, 四元秀毅. 慢性肝炎合併結核患者の結核化学療法による肝障害の検討. *結核* 2008; 83(1): 13-9.

II. 総 説

- 1) Kuwano K. Epithelial cell apoptosis and lung remodeling. *Cell Mol Immunol* 2007; 4(6): 419-29.
- 2) Kuwano K. Involvement of epithelial cell apoptosis in interstitial lung diseases. *Intern Med* 2008; 47(5): 345-53.
- 3) 桑野和善. 間質性肺炎をめぐる最近の話題 レドックス制御. *LUNG* 2007; 15(4): 414-8.

III. 学会発表

- 1) 桑野和善. 肺損傷, 修復, 再生の分子機構. 第8回 芝糖尿病・代謝・内分泌カンファレンス. 東京, 7月.
- 2) 三上慈朗, 佐藤佳世, 木下 陽, 弓野陽子, 野尻さと子, 沼田尊功, 齊藤桂介, 桑野和善. 腫瘍性陰影を呈した肺 Mycobacterium intracellulare 感染症の1例. 第175回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 7月.
- 3) 柳沢治彦, 齋藤桂介, 伊藤三郎, 弓野陽子, 野尻さと子, 皆川俊介, 沼田尊功, 河石 真, 木下 陽, 荒屋潤, 中山勝敏, 野元吉二, 桑野和善. 抗寄生虫薬の再投与を要したウェステルマン肺吸虫症の1例. 第178回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 3月.
- 4) 関 好孝, 鶴重千加子, 望月英明, 館野 直, 児島章. 当院における肺癌に合併した上大静脈症候群の臨床的検討. 第47回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 5月. [日呼吸会誌 2007; 45(増刊): 244]
- 5) 金子有吾, 長山直弘, 川辺芳子, 島田昌裕, 久能木真喜子, 松井芳憲, 川島正裕, 鈴木純子, 有賀晴之, 大島信治, 益田公彦, 松井弘稔, 永井英明, 田村厚久, 赤川志のぶ, 豊田恵美子, 町田和子, 倉島篤行, 四元秀毅. 慢性肝炎を伴う結核患者の化学療法による副作用の検討. 第82回日本結核病学会総会. 大阪, 6月. [結核 2007; 82(4): 414]

- 6) 高木正道, 皆川俊介, 齋藤桂介, 矢野平一, 秋葉直志. 胸腔鏡下手術にて切除し得た胸腔内迷走神経鞘腫の1切除例. 第47回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 5月.
- 7) 高木正道. アレルギー性鼻炎合併気管支喘息患者におけるプラシラカストの臨床効果についてのProspective study. 第47回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 5月.
- 8) Araya J, Cambier SM, Jablons D, Wolters PJ, Hill A, Barbeau R, Barczak A, Xiao Y, Erle DJ, Broaddus VC, Finkbeiner W, Nishimura SL. The Role of squamous metaplasia in airway remodeling. ATS (American Thoracic Society) 2007. San Francisco, May.
- 9) Kuwano K. Lung injury, repair, and remodeling—Mechanisms of apoptosis in lung diseases—. 6th ERS (European Respiratory Society) Lung Science Conference 2008. Estoril, Mar.
- 10) 鮫島つぐみ, 三上慈郎, 和久井大, 吉井 悠, 木下陽, 弓野陽子, 野尻さと子, 沼田尊功, 齊藤桂介, 桑野和善. 器質化肺炎との鑑別に苦慮した肺血栓塞栓症の1例. 第176回日本呼吸器学会関東地方会. さいたま, 9月.
- 11) 沼田尊功, 坊野恵子, 藤田 雄, 三上慈郎, 和久井大, 吉井 悠, 鮫島つぐみ, 弓野陽子, 野尻さと子, 皆川俊介, 木下 陽, 河石 真, 齋藤桂介, 桑野和善. 皮膚筋炎を契機に発見された小細胞肺癌の1例. 第73回慈大呼吸器疾患研究会. 東京, 10月. [慈大呼吸会誌 2008; 20(1): 5]
- 12) 桑野和善. 間質性肺炎をめぐる最近の知見. 第11回呼吸器疾患研究会. 名古屋, 8月.
- 13) 福島大起, 高久洋太郎, 石川威夫, 鈴木純一, 松井芳憲, 阪口真之, 小島 淳, 清水健一郎, 竹田 宏, 田井久量. 胸水・心嚢水および血小板減少を認め, 薬剤性が疑われた一例. 第543回日本内科学会関東地方会. 東京, 3月.
- 14) Yamaya M, Sasaki T, Inoue D, Asada M, Yoshida M, Suzuki T, Nakayama K. A beta-2 agonist, procaterol inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. ATS (American Thoracic Society) 2007. San Francisco, May.
- 15) Yoshida M, Yasuda H, Nakayama K, Sasaki T, Asada M, Yamanda S, Suzuki T, Yamaya M. Pleurodesis with carboplatin in elderly patients with malignant pleural effusion and lung adenocarcinoma. ATS (American Thoracic Society) 2007. San Francisco, May.
- 16) Yasuda H, Nakayama K, Watanabe M, Suzuki S, Asada M, Sasaki T, Yamaya M, Yanagihara K, Fukushima M. Nitroglycerin treatment may increase response to docetaxel and carboplatin regimen via inhibitions of hypoxia-inducible factor-1 pathway and p-glycoprotein in patients with lung adenocarcinoma. ATS (American Thoracic Society) 2007. San Francisco, May.
- 17) Nakayama K, Sasaki T, Yasuda H, Yoshida M, Asada M, Yamanda S, Suzuki T, Yamaya M. Hochu-ekki-to, a traditional Japanese herbal medicine, inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. ATS (American Thoracic Society) 2007. San Francisco, May.
- 18) 館野 直, 望月英明, 関 好孝, 鶴重千加子, 児島章. COPDの経過中に骨髄異形成症候群 (MDS)を発症した2症例. 第47回日本呼吸器学会学術集会. 東京, 5月. [日呼吸会誌 2007; 45(増刊): 288]
- 19) 望月英明, 関 好孝, 鶴重千加子, 館野 直, 本田力, 児島 章. 当院における肺癌に対する外来放射線療法についての検討. 第47回日本呼吸器学会学術集会. 東京, 5月. [日呼吸会誌 2007; 45(増刊): 310]
- 20) Kuwano K. Mechanisms of pulmonary fibrosis. Alveolar cell injury and apoptosis. European Respiratory Society Annual Congress 2007. Stockholm, Sept.

V. その他

- 1) 桑野和善. 巻頭言 専門医と学位. 気管支学 2007; 29: 135-36.
- 2) 桑野和善. 研究の周辺から 教育制度とライフサイエンス. 呼吸 2007; 26(8): 700.
- 3) 高木正道. (基調講演)呼吸器系の構造と機能. 平成19年度第1回東葛北部地域難病相談・支援センター事業「吸引実技研修会」. 柏, 6月.
- 4) 高木正道. (講演)咳・気管支喘息について. 松戸疾患研究会(松戸医師会). 松戸, 7月.
- 5) 高木正道. (基調講演)呼吸器系の構造と機能. 平成19年度第2回東葛北部地域難病相談・支援センター事業「吸引実技研修会」. 柏, 12月.
- 6) 高木正道. (講演)市中肺炎の治療戦略と院内感染対策. 中小病院委員会研修会(千葉県病院薬剤師会北部支部). 柏, 3月.