

日乳癌会プログラム抄集 2008 ; 16 回 : 254.

- 14) 杉山勝紀, 薄井紀子, 土橋史明, 矢野真吾, 武井 豊, 矢萩裕一, 小笠原洋治, 高原 忍, 山口祐子, 斎藤健, 笠間絹代, 南 次郎, 横山洋紀, 小林達之助, 相羽恵介. 臨床病期 III/IV の Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) における R-CHOP 療法の成績. 臨血 2008 ; 49 (9) : 1174.
- 15) 小林達之助, 海渡 健, 土橋史明, 矢野真吾, 矢萩裕一, 武井 豊, 高原 忍, 小笠原洋治, 杉山勝紀, 大坪寛子, 山口祐子, 笠間絹代, 南 次郎, 横山洋紀, 神山祐太郎, 森川哲行, 薄井紀子, 相羽恵介. 当院における後天性血友病 3 例の検討. 臨血 2008 ; 49 (9) : 1155.
- 16) 山口祐子, 土橋史明, 矢野真吾, 武井 豊, 矢萩裕一, 杉山勝紀, 高原 忍, 南 次郎, 小林達之助, 神山祐太郎, 森川哲行, 溝呂木ふみ, 薄井紀子, 相羽恵介. 臍帯血移植後の再発に対し GO 単独療法で寛解を維持している AML 症例. 臨血 2008 ; 49 (9) : 1004.

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: 矢野 平一	呼吸器病学
講師: 竹田 宏	呼吸器病学
講師: 野元 吉二	呼吸器病学
講師: 荒屋 潤	呼吸器病学

教育・研究概要

I. 教育概要

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。外界と直接接する肺は、感染症、肺癌、気管支喘息、COPD、間質性肺炎といった、全く性格の異なる病気が増加し続けている。しかもいずれも加齢と深く関連するために、WHO の報告では、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。

しかし、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、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内科医を育成することを目標としている。

具体的には、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と、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、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定期的に行うことにより呼吸器疾患についての教育と、理解を深めている。

II. 研究概要

研究室における基礎研究、臨床研究だけでなく、

臨床試験や多施設研究に積極的に参加している。対象とする疾患は、肺癌、間質性肺炎、気管支喘息・COPD、呼吸器感染症である。臨床の中で感じた疑問の解決、あるいは、難治性疾患の治療法の確立に情熱を持って取り組み、臨床にその成果を還元することこそ、臨床教室としての研究と考える。こうした研究に大学院進学や留学によって取り組むことは、臨床医として新たな飛躍となると考える。

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 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。

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、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。

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、全身性炎症を示す疾患である事が明らかとなってきている。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っ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、化学療法も奏功率が 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。

「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。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と、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、著名な講演者を迎える講義会、Up to Dateの抄読会、リサーチカンファレンスなどによって若手医師の教育を行っている。それぞれさらなる充実を目指して、新たな試みを考えている。第三病院呼吸器内科は、結核病棟を持ち、本院とは異なる多彩な呼吸器疾患を診ることができ、呼吸器疾患の研修にとって重要である。

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・代謝・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。来年にはデータをまとめ学会や誌上発表を目指している。

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。

基礎研究：「TGF- β 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ないしその予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yoshimi M¹⁾, Maeyama T¹⁾, Yamada M¹⁾, Hamada N¹⁾, Fukumoto J¹⁾, Kawaguchi T¹⁾, Kuwano K, Nakanishi Y¹⁾ (Kyushu University). Recombinant human erythropoietin reduces epithelial cell apoptosis and attenuates bleomycin-induced pneumonitis in mice. *Respirology* 2008; 13(5): 639-45.
- 2) Hamada N¹⁾, Maeyama T¹⁾, Kawaguchi T¹⁾, Yoshimi M¹⁾, Fukumoto J¹⁾, Yamada M¹⁾, Yamada S (Shino-Test), Kuwano K, Nakanishi Y¹⁾ (Kyushu University). The role of high mobility group box1 in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 39(4): 440-7.

II. 総説

- 1) Kuwano K, Araya J, Nakayama K. Epithelial cell fate following lung injury. *Expert Rev Respir Med* 2008; 2(5): 573-82.
- 2) 中山勝敏. COPDの診断と治療. 港区医師会報 2008; 117: 27-8.
- 3) 桑野和善, 皆川俊介, 荒屋 潤. 【呼吸器疾患治療の進歩 薬物療法と非薬物療法】特発性肺線維症の薬物療法. 呼吸と循環 2009; 57(6): 575-80.
- 4) 山谷睦雄, 吉田元樹, 浅村孝昭, 中山勝敏, 久保裕司. 【COPDの増悪に対する管理】増悪時の薬物療法 抗菌薬・去痰薬・鎮咳薬など. 日胸臨 2008; 67(1): 21-30.
- 5) 山谷睦雄, 安田浩康, 吉田元樹, 西村秀一, 中山勝敏. 【治療可能な病態 COPD 診療の実際と展望】COPD増悪への対応. 内科 2008; 101(2): 208-14.
- 6) 桑野和善, 河石 真, 荒屋 潤. 【ステロイド療法の実際】ステロイドの使い方 間質性肺炎に対するステロイドの使い方. *Mod Physician* 2009; 29(5): 603-7.
- 7) 桑野和善, 河口知允(九州大学), 荒屋 潤. 酸化ストレスと間質性肺疾患. *呼吸器科* 2008; 14(2): 154-60.

III. 学会発表

- 1) 皆川俊介, 荒屋 潤, 北村英也, 沼田尊功, 原 弘道, 斎藤桂介, 中山勝敏, 桑野和善. (ポスター・ミニシンポジウム: 間質性肺炎 肺線維症 3) mechanic's handを呈した間質性肺炎の検討. 第48回日本呼吸器学会学術講演会. 神戸, 6月.
- 2) 沼田尊功, 弓野陽子, 皆川俊介, 野尻さと子, 北村英也, 木下 陽, 河石 真, 斎藤桂介, 荒屋 潤, 中山

勝敏, 野元吉二, 桑野和善. (ポスター・ミニシンポジウム: 結核・非結核性好酸菌症1) 当院における QuantiFERON[®] TB-2G の使用経験. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会. 神戸, 6 月.

- 3) 桑野和善. 間質性肺炎と COPD. 福岡鶴陵会. 福岡, 12 月.
- 4) 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, 荒屋 潤, 野元吉二, 桑野和善. 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 回日本肺癌学会総会. 福岡, 11 月.
- 5) 鮫島つぐみ, 藤田 雄, 坊野恵子, 戸根一哉, 小田島丘人, 弓野陽子, 野尻さと子, 皆川俊介, 小島 淳, 濱田直樹, 沼田尊功, 木下 陽, 河石 真, 荒屋 潤, 中山勝敏, 野元吉二, 桑野和善. Erlotinib による間質性肺炎を発症した症例の臨床病理学的検討. 第 181 回日本呼吸器学会関東地方会. 高崎, 9 月.
- 6) 戸根一哉, 鮫島つぐみ, 弓野陽子, 野尻さと子, 皆川俊介, 小島 淳, 濱田直樹, 沼田尊功, 木下 陽, 河石 真, 荒屋 潤, 中山勝敏, 野元吉二, 桑野和善. Gefitinib 投与中止後 Erlotinib が有効であった肺腺癌の一例. 第 180 回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 7 月.

IV. 著 書

- 1) 中山勝敏, 斉藤桂介, 桑野和善. I. 感染症呼吸器疾患 I. 感染症関連病態 6. 高齢者肺炎. 日本臨床: 新領域別症候群シリーズ No.8: 呼吸器症候群 I: その他の呼吸器疾患を含めて. 第 2 版. 大阪: 日本臨床社, 2008. p.298-301.
- 2) 桑野和善. IV. 類縁疾患症例から学ぶ鑑別診断のポイント: 3. 間質性肺炎. 工藤翔二(日本医科大学)監修, 永井厚志(東京女子医科大学), 一ノ瀬正和(和歌山県立医科大学)編. COPD のすべて: 呼吸器 common disease の診療. 東京: 文光堂, 2008. p.287-91.

V. その他

- 1) 中山勝敏. 呼吸器抄読会 東京慈恵会医科大学呼吸器内科. 呼吸 2008; 27(10): 1015.

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: 西山 晃弘	総合内科学, 循環器病学, 脂質代謝学
准教授: 鈴木 英明	総合診療, 循環器病学
准教授: 松島 雅人	総合診療, 家庭医療学, 臨床疫学, 医学教育, 糖尿病学
准教授: 吉田 博 <small>(臨床検査医学より出向)</small>	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: 古田島 太	総合診療, 呼吸器病学, 睡眠呼吸障害, 呼吸管理
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. 総合診療・プライマリケア領域におけるうつ病性障害と健康関連 QOL との関連 (文部科学省科学研究費補助金基盤研究 C)

本研究は総合診療・プライマリケア領域におけるうつ病性障害の実態を明らかにし, 健康関連 QOL (health-related quality of life) 障害度への影響を評価することを目的とし開始された。2006 年度より今年度まで身体症状に影響する別の精神神経学的因子としての不安に着目し, 次のような検討を行った。

○患者のどの身体症状の存在が不安の程度を悪化させるかを検討する。

○不安の程度と健康関連 QOL の身体的指標との関連を, 抑うつの程度の影響を考慮し検討する。

本学附属病院総合診療部外来の初診患者のうち同意の得られた対象者に, 状態・特性不安検査 STAI