

## 呼 吸 器 内 科

教授：桑野 和善	呼吸器病学
准教授：中山 勝敏	呼吸器病学
准教授：児島 章	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検討した。その結果、喫煙刺激は気道上

皮細胞の老化を促進し、老化した上皮細胞の培養上清中にはIL-1が産生され、肺線維芽細胞の分化とコラーゲン産生を増強した。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(Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2011)。

### 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(J Immunol 2011)。

## 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ている。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っ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。その結果、

糖尿病あるいは心不全、冠動脈疾患とCOPDの合併頻度は、コントロールと比較して高率であった。また、スタチンの投与によって血清中のCRPやTNFといった炎症性サイトカインは低下していた。また、酸化ストレスのマーカーである尿中8-OHdGは、COPDにおいて高値であった。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。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、各病態と血管新生との関連性を検討している。また、臨床研究と

して pemetrexed の高齢者に対する効果を 4 病院合同で検討中である。

### 〔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。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、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よう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。

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、スタッフによる質問を重ねることによって実際の症例を用いる教育を行った。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「糖尿病代謝内分泌外科外来における 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

### II. 総説

- 1) 桑野和善, 荒屋 潤, 原 弘道. 【呼吸器疾患と分子標的治療】IPF に対する分子標的治療. 呼吸と循環 2010; 58(10): 979-85.
- 2) 弓野陽子. 喘息発作との鑑別が困難であった COPD 合併喘息, 心不全の一例. 東京内科医会誌 2010; 25(3): 202-3.

### III. 学会発表

- 1) 桑野和善. タルセバ錠 非小細胞肺癌 特定使用成績調査 (全例調査) 中間結果報告 (第 1 報). 第 8 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 東京, 5 月.
- 2) 桑野和善. COPD と糖尿病. 第 10 回日本抗加齢医学会総会. 京都, 6 月.
- 3) 桑野和善. 間質性肺炎と COPD. 呼吸器疾患フォーラム in 福岡. 福岡, 12 月.
- 4) 藤田 雄, 石井 聡<sup>1)</sup>, 平野 聡<sup>1)</sup>, 石原園子<sup>1)</sup>, 杉山栄里<sup>1)</sup>, 東野茉莉<sup>1)</sup>, 平石尚久<sup>1)</sup>, 中道真仁<sup>1)</sup>, 飯倉元保<sup>1)</sup>, 仲 剛<sup>1)</sup>, 泉 信有<sup>1)</sup>, 竹田雄一郎<sup>1)</sup>, 杉山温人<sup>1)</sup>, 小林信之<sup>1)</sup>, 工藤宏一郎<sup>1)</sup> (国際医療研究センター). 非小細胞肺癌と活動性非結核性抗酸症に対し癌化学療法と抗酸菌治療を並行して行った一例. 第 158 回日本肺癌学会関東支部会. 東京, 6 月.
- 5) 藤田 雄, 石井 聡<sup>1)</sup>, 平野 聡<sup>1)</sup>, 石原園子<sup>1)</sup>, 杉山栄里<sup>1)</sup>, 東野茉莉<sup>1)</sup>, 平石尚久<sup>1)</sup>, 中道真仁<sup>1)</sup>, 仲 剛<sup>1)</sup>, 飯倉元保<sup>1)</sup>, 泉 信有<sup>1)</sup>, 竹田雄一郎<sup>1)</sup>, 杉山温人<sup>1)</sup>, 小林信之<sup>1)</sup>, 工藤宏一郎<sup>1)</sup> (国際医療研究センター). Gefitinib 投与により尿蛋白量の経時的観察を行った膜性腎症合併肺腺癌の一例. 第 51 回日本肺癌学会総会. 広島, 11 月.
- 6) 弓野陽子. 当院における COPD 併存症の検討. Chest Forum 2011. 東京, 2 月.
- 7) 弓野陽子, 数寄泰介, 藤井さと子, 小島 淳, 石川 威夫, 沼田尊功, 斉藤桂介, 中山勝敏, 桑野和善. プロピオン酸フルチカゾン/サルメテロール合剤投与開始後の気管支喘息安定例におけるステップダウンの検討. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 11 月.
- 8) 弓野陽子, 野尻さと子, 皆川俊介, 高坂直樹, 数寄泰介, 小島 淳, 石川威夫, 沼田尊功, 原 弘道, 河石 真, 中山勝敏, 桑野和善. (ミニシンポジウム: 閉塞性肺疾患 2) 呼吸器以外の内科外来通院患者における COPD の合併とその臨床的特徴の検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会. 京都, 4 月.
- 9) 弓野陽子, 中山勝敏, 佐々木陽彦<sup>1)</sup>, 荒屋 潤, 桑野和善, 山谷陸雄<sup>1)</sup> (東北大). プロトンポンプ阻害薬による慢性閉塞性肺疾患増悪の抑制. 愛宕喘息フォーラム. 東京, 4 月.

- 10) 桑野和善. 最適な喘息治療のポイント. シムピコート発売1周年記念講演会, 東京, 1月.
- 11) 藤田 雄, 平野 聡<sup>1)</sup>, 竹田雄一郎<sup>1)</sup>, 堀尾雄甲<sup>1)</sup>, 中道真仁<sup>1)</sup>, 平嶋純子<sup>1)</sup>, 平石尚久<sup>1)</sup>, 水谷友紀<sup>1)</sup>, 飯倉元保<sup>1)</sup>, 仲 剛<sup>1)</sup>, 泉 信有<sup>1)</sup>, 小林信之<sup>1)</sup>, 工藤宏一郎<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>国際医療研究センター). 血液悪性腫瘍治療中の胸部異常影における造血幹細胞移植例と非移植例の比較検討. 第33回日本呼吸器内視鏡学会学術集会. 横浜, 6月.
- 12) 藤田 雄, 飯倉元保<sup>1)</sup>, 堀尾雄甲<sup>1)</sup>, 森野英里子<sup>1)</sup>, 石井 聡<sup>1)</sup>, 仲 剛<sup>1)</sup>, 平野 聡<sup>1)</sup>, 泉 信有<sup>1)</sup>, 竹田雄一郎<sup>1)</sup>, 杉山温人<sup>1)</sup>, 小林信之<sup>1)</sup>, 工藤宏一郎<sup>1)</sup>, 大楠清文<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>国際医療研究センター). 気管支鏡検体の遺伝子学的解析で診断し得た *Actinomyces graevenitzi* 肺放線菌症の1例. 第193回日本呼吸器学会関東地方会. 府中, 2月.

#### IV. 著 書

- 1) 桑野和善. 5. 呼吸器疾患 特発性肺線維症. 山口徹, 北原光夫, 福井次矢総編集. 今日の治療指針: 私はこう治療している. 2010年版. 東京: 医学書院, 2010. p.256-7.
- 2) 桑野和善. 第3章: ARDSの病態生理 6. ARDSとアボトーシス. 石井芳樹編. 最新ARDSのすべて: 別冊「医学のあゆみ」. 東京: 医歯薬出版, 2010. p.43-8.

#### V. その他

- 1) 福地義之助(順天堂大学), 桑平一郎, 桑野和善, 佐田 誠. 座談会 COPD併存症と薬物治療の効果. COPD FRONT 2010; 9(1): 4-11.

### 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
准教授	: 古谷 伸之	総合診療, 医学教育
特准教授	: 平本 淳	内科学, 総合診療, 消化器病学
講師	: 四方 千裕	総合内科学, 呼吸器病学
講師	: 海老澤高憲	総合内科学, 糖尿病学, 内分泌学

#### 教育・研究概要

##### 【本院】

1. 当科受診患者の受診状況のデータベース化  
 専門診療科が中心となる当病院の内科診療部門において、初診診療を中心とした機能を考慮し、当科が担当する多岐にわたる症候・症状についての診療状況を分析している。診療の情報は、当科を受診するすべての患者について、受診理由（主訴となった症状・症候）、初診・再診の別、紹介の有無、初期診断名、診療内容や転帰（他科への依頼や他院への紹介の状況など）を担当医自身が1例毎に診察後に所定の用紙に記載する。集められた情報のうち、症状・症候名と診断名はプライマリ・ケア国際分類第2版（ICPC-2）を用いてコード化し、データベース化している。特に初診症例を中心としたこれらのデータの蓄積により、総合外来における、特定の症候における診断名の分布など、当科受診患者の特性を分析・考察することが可能と考えている。

##### 【青戸病院】

高血圧, 糖尿病の心臓に対する影響を研究した。また、森林浴の身体への影響, 特に交感神経を介しての血圧への影響を他施設との共同研究で行った。