

の共同研究が推し進められている。研究結果の幾つかは論文化されている。海外の研究所には、留学の当教室員が骨髄腫や腫瘍免疫を中心として共同研究を遂行してきた。これらの研究成果の論文化を積極的に進める必要がある。また留学生が帰国後も継続研究可能な新たな研究基盤拡張も課題である。

研究業績

- 1) 佐野公司, 西脇嘉一, 高原 忍, 神山祐太郎, 福島僚子, 増岡秀一, 相羽恵介. 当院における慢性特発性血小板減少性紫斑病に対するEltrombopagの使用経験. 臨血 2011; 52(9): 1275.
- 2) 井上大輔, 柵山年和, 市場 保, 宇和川匡, 荒川泰弘, 永崎栄次郎, 吉澤明孝, 松本高明, 相羽恵介. 硬膜外皮下ポートによる在宅でのがん疼痛管理の検討. 癌と化療 2011; 38(Suppl. I): 61-3.
- 3) 荒川泰弘, 井上大輔, 柵山年和, 永崎栄次郎, 相羽恵介. スترونチウム-89投与, くも膜下フェノールブロック施行で自宅に帰ることができた進行尿膜管癌の症例. 癌と化療 2011; 38(Suppl. I): 59-60.
- 4) 永崎栄次郎, 荒川泰弘, 大川 豊, 市場 保, 宇和川匡, 井上大輔, 柵山年和, 小林雅夫, 谷島雄一郎, 西川勝則, 中田浩二, 柏木秀幸, 小林 直, 相羽恵介. アムルピシンが奏功した食道小細胞癌の一例. 日癌治療会誌 2011; 46(2): 908.

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: 兎島 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

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。その後、生化学、分子生物学の導入によって、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の病態解明が飛躍的に進んだ。しかし依然として有効な治療が確立されたとは言えない。そのために、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ことが予想される。

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、内科全体を幅広くカバーしている。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、人工呼吸器など得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いずれか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。できれば日ごろ臨床より得た疑問を自分で解決するだけの時間があればもっと自己研鑽による成長が期待できる。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は、呼吸器系における恒常性の維持機構と病態の解明である。

1) 呼吸器系細胞の恒常性維持機構に関する研究

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)。恒常性維持機構としてオートファジーが注目されている。オートファジーと呼吸器疾患との関連について研究を進めている。

2) 肺感染症における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。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)。また、インフルエンザ肺炎における細菌性肺炎の合併は重篤化することが知られている。この病態の解明を目指して研究を進めている。

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、各病態と脈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。自己学習の時間が臨床が忙しいために不足しがちな点を改善すべきと考える。

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」、は進行中である。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」はいずれもデータの集積は終了したため現在論文執筆中である。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- 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」「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) Numata T, Araya J, Fujii S, Hara H, Takasaka N, Kojima J, Minagawa S, Yumino Y, Kawaiishi M, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Nishimura SL, Nakayama K, Kuwano K. Insulin-dependent phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and ERK signaling pathways inhibit TLR3-mediated human bronchial epithelial

- cell apoptosis. *J Immunol* 2011; 187(1): 510-9.
- 2) Minagawa S, Araya J, Numata T, Nojiri S, Hara H, Yumino Y, Kawaishi M, Odaka M, Morikawa T, Nishimura SL, Nakayama K, Kuwano K. Accelerated epithelial cell senescence in IPF and the inhibitory role of SIRT6 in TGF- β -induced senescence of human bronchial epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011; 300(3): L391-401.
 - 3) Harada C, Kawaguchi T, Ogata-Suetsugu S, Yamada M, Hamada N, Maeyama T, Souzaki R, Tajiri T, Taguchi T, Kuwano K, Nakanishi Y. EGFR tyrosine kinase inhibition worsens acute lung injury in mice with repairing airway epithelium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183(6): 743-51
 - 4) 藤田 雄 (国立国際医療研究センター病院), 平野聡, 竹田雄一郎, 杉山温人, 泉 信有, 石井 聡, 仲剛, 飯倉元保, 小林信之, 工藤宏一郎. 気管支鏡検査を施行した造血幹細胞移植後肺合併症の臨床的特徴に関する検討 非移植例との比較. *気管支学* 2011; 33(4): 241-9.
- ## II. 総 説
- 1) 桑野和善, 荒屋 潤, 原 弘道. 【呼吸器疾患とエイジング】エイジングと間質性肺炎. *呼吸と循環* 2011; 59(6): 577-85.
 - 2) 石川威夫, 中山勝敏. 【COPDの諸問題】COPD増悪の機序と対策. *呼吸器内科* 2011; 20(3): 215-21.
- ## III. 学会発表
- 1) 石川威夫, 中山勝敏, 寺谷亜紀子, 橋本典生, 柳澤治彦, 伊藤三郎, 三上慈郎, 高坂直樹, 弓野陽子, 藤井さと子, 鶴重千加子, 小島 淳, 清水健一郎, 沼田尊功, 原 弘道, 河石 真, 齋藤桂介, 荒屋 潤, 桑野和善. 当院におけるアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) の臨床的検討. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 11月.
 - 2) 原 弘道, 荒屋 潤, 伊藤三郎, 三上慈郎, 高坂直樹, 弓野陽子, 藤井さと子, 小島 淳, 清水健一郎, 石川威夫, 沼田尊功, 河石 真, 齋藤桂介, 中山勝敏, 桑野和善. 喫煙による細胞老化におけるクレアチニンキナーゼ (CK) B の役割. 第15回東京病態研究会. 東京, 8月.
 - 3) 原 弘道, 荒屋 潤, 高坂直樹, 弓野陽子, 藤井さと子, 小島 淳, 石川威夫, 沼田 功, 河石 真, 中山勝敏, 桑野和善. COPDにおける細胞老化とクレアチニンキナーゼに関する検討. 第51回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4月.
 - 4) 藤井さと子, 原 弘道, 荒屋 潤, 高坂直樹, 弓野陽子, 小島 淳, 石川威夫, 沼田尊功, 河石 真, 中山勝敏, 桑野和善. Cigarette smoke extract (CSE) 刺激がオートファジー (ATG) と気道上皮細胞老化へ及ぼす影響. 第51回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4月.
 - 5) 原 弘道, 荒屋 潤, 高坂直樹, 弓野陽子, 藤井さと子, 小島 淳, 石川威夫, 沼田尊功, 河石 真, 中山勝敏, 桑野和善. 気道上皮細胞老化における Creatine kinase B (CKB) の役割. 第4回 Jikei Respiratory Conference. 東京, 7月
 - 6) 戸根一哉, 吉田和史, 小田島丘人, 高木正道, 桑野和善. 巨大卵巣腫瘍を契機に発見されたCPAPにより呼吸状態の改善を認めた気管軟化症の1例. 第139回日本呼吸器内視鏡学会関東支部会. 東京, 12月.
 - 7) 吉田和史, 小田島丘人, 戸根一哉, 高木正道, 桑野和善. 非特異的な画像所見を呈した後天性免疫不全症候群に発症したニューモシスチス肺炎の1例. 第584回日本内科学会関東地方会. 東京, 12月.
 - 8) 門田 宰, 河石 真, 寺谷亜紀子, 橋本典生, 柳澤治彦, 鶴重千加子, 小島 淳, 清水健一郎, 沼田尊功, 原 弘道, 石川威夫, 齋藤桂介, 荒屋 潤, 中山勝敏, 桑野和善. 慈恵医大におけるアリムタの使用経験. 第3回 Tokyo Thoracic Oncology Meeting. 東京, 7月.
 - 9) 門田 宰, 清水健一郎, 寺谷亜紀子, 橋本典生, 柳澤治彦, 鶴重千加子, 小島 淳, 沼田尊功, 原 弘道, 石川威夫, 河石 真, 齋藤桂介, 荒屋 潤, 中山勝敏, 桑野和善. RA 肺野病変先行の器質化肺炎治療経過中に嚢胞性病変と気胸を合併した1例. 第196回日本呼吸器学会関東地方会. 千葉, 9月.
 - 10) Saito K, Kimura S, Saga T, Misono Y, Kuwano K, Yamaguchi K, Tateda K. Protective effect of pro-cysteine on mouse model infected with *Acinetobacter* spp. in hyperoxic condition. ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy). San Francisco, Sept.
 - 11) Takasaka N, Araya J, Hara H, Fujii S, Kojima J, Yumino Y, Numata T, Kawaishi M, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Nakayama K, Kuwano K. SIRT6-induced activation of autophagy is involved in the inhibition of CSE-induced bronchial epithelial cell senescence. ERS (European Respiratory Society) 2011. Amsterdam, Sept.
 - 12) Hara H, Araya J, Takasaka N, Kojima J, Yumino Y, Fujii S, Numata T, Kawaishi M, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Nakayama K, Kuwano K. Cigarette smoke-induced oxidative modification of CKB is involved in the pathogenesis of COPD in terms of acceleration of bronchial epithelial cell senescence. ERS (European Respiratory Society) 2011. Amsterdam, Sept.

- 13) Kawaishi M, Hashimoto M, Yanagisawa H, Kazuyori T, Takasaka N, Yumino Y, Fujii S, Kojima J, Ishikawa T, Numata T, Hara H, Saito K, Araya J, Nakayama K, Kuwano K. Investigation of biomarkers for pulmonary carcinomatous lymphangitis in patients with lung cancer. ERS (European Respiratory Society) 2011. Amsterdam, Sept.
- 14) Fujii S, Hara H, Araya J, Takasaka N, Yumino Y, Kojima J, Ishikawa T, Numata T, Kawaishi M, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Nakayama K, Kuwano K. Insufficient autophagy is involved in the pathophysiology of COPD by participating to cigarette smoke extract-induced bronchial epithelial cell senescence. ERS (European Respiratory Society) 2011. Amsterdam, Sept.
- 15) Yumino Y, Fujii S, Takasaka N, Kojima J, Hara H, Numata T, Ishikawa T, Kawaishi M, Saito K, Araya J, Nakayama K, Kuwano K. The evaluation of systemic inflammation in COPD patients comorbid with cardiovascular diseases or diabetes mellitus. ERS (European Respiratory Society) 2011. Amsterdam, Sept.
- 16) 田村休応, 清水健一郎, 渡辺 翔, 吉井 悠, 高木正道, 桑野和善. 乙字湯による薬剤性肺炎の1例. 第197回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 11月.
- 17) 渡辺 翔, 吉井 悠, 清水健一郎, 田村休応, 高木正道, 桑野和善. レバミピドによる薬剤性肺障害の1例. 第195回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 7月.
- 18) 桑野和善. COPDにおける最近の話題. ディスカバリー-COPDセミナー. 東京, 11月.
- 19) 桑野和善. 加齢と肺の線維化. 第13回東海分子呼吸器研究会. 名古屋, 8月.
- 20) 桑野和善. 加齢と肺の線維化. 第18回福岡びまん性肺疾患研究会. 福岡, 5月.
- 21) 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.
- 4) 清水哲也, 氏田万寿夫, 沼田尊功, 原田 徹, 桑野和善, 福田国彦. TNF阻害剤使用中に Mycobacterium avium による気胸を呈した1例. 日呼吸会誌 2011; 49(8): 583-7.
- 5) 鮫島つぐみ, 荒屋 潤, 荒川翔太郎, 宇田川治彦, 久保木章仁, 松本 倫, 益子真梨絵, 稲津美穂子, 野元吉二, 小池裕人, 羽野 寛, 中川泰三, 井上 博, 野本一博, 中山勝敏, 桑野和善. CPC日常臨床から学ぶ この症例の新しい意義は? Goodpasture 症候群が疑われた抗GBM抗体型RPGNの1例. LUNG 2011; 19(2): 108-14.

V. その他

- 1) 藤田 雄, 石井 聡, 平野 聡, 竹田雄一郎, 杉山温人, 小林信之. 肺癌と活動性非結核性抗酸菌症に対し癌化学療法と抗酸菌治療の同時加療を行った1例. 日呼吸会誌 2011; 49(11): 855-60.
- 2) 藤田 雄, 平野 聡, 竹田雄一郎, 杉山温人, 小林信之, 工藤宏一郎. Pemetrexedによる薬剤性間質性肺炎が考えられた1例. 肺癌 2011; 51(4): 237-42.
- 3) Shimizu K, Yoshii Y, Watanabe S, Hosoda C, Takagi M, Tominaga T, Kawaishi M, Kuwano K. Neurally mediated syncope associated with small cell lung cancer: a case report and review. Intern Med 2011; 50(20): 2367-9.