

かは論文文化されている。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文化を積極的に行う必要がある。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) 相羽恵介, 小林 直, 荒川泰弘, 永崎栄次郎, 安藤尚美, 川久保孝, 大腸癌に対する FOLFOX4 療法施行時のコルチコステロイド非併用制吐療法の効果. 日内会誌 2013; 102(Suppl.) : 199.
- 2) 佐野公司, 西脇嘉一, 神山祐太郎, 福島僚子, 森川哲行, 石井敬人, 増岡秀一, 相羽恵介. 当院での急性前骨髄球性白血病による播種性血管内凝固症例 6 例への Recombinant thrombomodulin の使用経験. 臨血 2012; 53(9) : 1393.
- 3) 武井 豊, 薄井紀子, 土橋史明, 大場理恵, 山口祐子, 溝呂木ふみ, 相羽恵介. 再発・難治性の低悪性度リンパ腫または mantle cell lymphoma に対する bendamustine 救援療法. 臨血 2012; 53(9) : 1237.
- 4) 大内 彩, 矢野真吾, 齋藤 健, 横山洋紀, 矢萩裕一, 杉山勝紀, 小笠原洋治, 高原 忍, 笠間絹代, 勝部敦史, 神山祐太郎, 鈴木一史, 郡司匡弘, 石井敬人, 土橋史明, 島田 貴, 薄井紀子, 相羽恵介. 同種造血幹細胞移植の再発後, dasatinib の少量投与で分子生物学的寛解を維持している Ph 陽性 ALL の 1 例. 臨血 2012; 53(12) : 2045.
- 5) 大場理恵, 山口祐子, 武井 豊, 溝呂木ふみ, 土橋史明, 薄井紀子, 島田 貴, 相羽恵介. アザシチジン (azacitidine) が奏効した 5q-MDS 症例. 臨血 2012; 53(12) : 2040.
- 6) 木下翔司, 井上大輔, 柵山年和, 吉澤明孝, 永崎栄次郎, 荒川泰弘, 宇和川匡, 小林和真, 小林 直, 斉藤庸博, 相羽恵介. 硬膜外カテーテル/皮下ポート在宅管理中に MRSA 敗血症を来し, 在宅ケアを中止した stage IVb 期膀胱癌の 1 症例. 癌と化療 2012; 39(Suppl.I) : 61-3.

呼吸器内科

教授：桑野 和善	呼吸器病学
教授：兎島 章	呼吸器病学
准教授：中山 勝敏	呼吸器病学
講師：高木 正道	呼吸器病学
講師：荒屋 潤	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、2020 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。まずCOPDにおける細胞老化がオートファジーの機能不全に原因があることを解明し、喫煙による細胞傷害に対する保護機構であるsirtuinの機能低下が原因であることを解明した(Oncoimmunology 2012)。また、特発性肺線維症においてもオートファジーが亢進し

ているが、細胞老化や細胞死のトリガーに比較して不十分であることを解明した(Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2013)。さらに、オートファジーの中でもマイトファジーによるミトコンドリアの恒常性維持機構に注目し研究を進めている。

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オートファジーやインフラマソームを中心に研究を進めている。

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た。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。また、市中肺炎や、気管支喘息、COPD の急性増悪時の感染症の各種病原体に対する迅速診断法として multiplex PCR の有用性を検証している。

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、化学療法も奏効率が 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、TS-1 の高齢者における有用性の検討を 4 病院合同で行っている。

「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、葛飾医療センター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、葛飾医療センター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、複数の論文を海外の一流誌に

発表している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hara H, Araya J, Takasaka N, Fujii S, Kojima J, Yumino Y, Shimizu K, Ishikawa T, Numata T, Kawaiishi M, Saito K, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Hano H, Nakayama K, Kuwano K. Involvement of creatine kinase B in cigarette smoke induced-bronchial epithelial cell senescence. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012; 46(3) : 306-12.
- 2) Fujii S, Hara H, Araya J, Takasaka N, Kojima J, Ito S, Minagawa S, Yumino Y, Ishikawa T, Kawaiishi M, Kamiya K, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Nishimura SL, Nakayama K, Kuwano K. Insufficient autophagic clearance promotes bronchial epithelial cell senescence in chronic obstructive pulmonary disease. *Oncimmunology* 2012; 1(5) : 630-41.
- 3) Kojima J, Araya J, Hara H, Ito S, Takasaka N, Kobayashi K, Fujii S, Tsurushige C, Numata T, Ishikawa T, Shimizu K, Kawaiishi M, Saito K, Kamiya N, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Hano H, Arai S, Miyazaki T, Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) expression in alveolar macrophages in COPD. *Respir Res* 2013; 14 : 30.
- 4) Araya J, Kojima J, Takasaka N, Ito S, Fujii S, Hara H, Yanagisawa H, Kobayashi K, Tsurushige C, Kawaiishi M, Kamiya N, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Nishimura SL, Kawabata Y, Hano H, Nakayama K, Kuwano K. Insufficient autophagy in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013; 304(1) : L56-69.
- 5) Kan-O K, Matsumoto K, Inoue H, Fukuyama S, Asai Y, Watanabe W, Kurokawa M, Araya J, Kuwano K, Nakanishi Y. Corticosteroids plus long-acting β_2 -agonists prevent double-stranded RNA-induced up-regulation of B7-H1 on airway epithelium. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 160(1) : 27-36.

II. 総説

- 1) Fujita Y, Takeshita F, Kuwano K, Ochiya T. RNAi therapeutic platforms for lung diseases. *Pharmaceuticals (Basel)* 2012; 6(2) : 223-50.
- 2) 桑野和善, 齊藤桂介, 清水健一郎. 肺炎重症化におけるアポトーシスの関与. *呼吸器内科* 2012; 21(4) : 373-9.
- 3) 桑野和善, 荒屋 潤. 【オートファジーと疾患】呼吸器疾患とオートファジー. *医のあゆみ* 2012;

241(4) : 265-70.

- 4) 桑野和善, 荒屋 潤, 原 弘道. 【最近10年で最も進歩した研究分野を検証する】間質性肺炎. *呼吸* 2012; 31(9) : 835-9.
- 5) 荒屋 潤, 原 弘道, 桑野和善. 呼吸器系の生物学肺線維化におけるオートファジーの役割. *Ann Rev 呼吸器* 2013 : 8-15.

III. 学会発表

- 1) 桑野和善. IPFとCOPDにおける線維化の機序. 第109回呼吸器疾患懇話会. 千葉, 6月.
- 2) 御園生与志¹⁾, 木村聡一郎¹⁾, 齋藤桂介, 館田一博¹⁾, 武田純三(慶應義塾大), 山口恵三¹⁾(¹東邦大学). 高濃度酸素下 *Acinetobacter* マウス肺炎モデルを用いた抗酸化作用による治療効果. 日本麻酔科学会第59回学術集会. 神戸, 6月.
- 3) 齋藤桂介, 木村聡一郎¹⁾, 嵯峨知生¹⁾, 御園生与志¹⁾, 桑野和善, 山口恵三¹⁾, 館田一博¹⁾(¹東邦大学). 高濃度酸素下アシネトバクテリア肺炎モデルにおけるプロシステインの保護的効果. 第52回日本呼吸器学会学術講演会. 神戸, 4月.
- 4) 保坂悠介, 和久井大, 伊藤三郎, 原 弘道, 石川威夫, 沼田尊功, 河石 真, 荒屋 潤, 中山勝敏, 森川利昭, 桑野和善. 切除後に呼吸器機能の改善をみた脂肪腫の1例. 第35回日本呼吸器内視鏡学会学術集会. 東京, 5月. [*気管支学* 2012; 34(6) : 635-6]
- 5) 荒屋 潤, 桑野和善. (シンポジウム: COPD病態における新視点) 細胞老化. 第52回日本呼吸器学会学術講演会. 神戸, 4月.
- 6) 桑野和善. 特発性肺線維症の臨床と研究におけるパラダイムシフト. 第1回東葛北部びまん性肺疾患研究会. 柏, 3月.
- 7) 桑野和善. COPDにおける肺の線維化. 日本内科学会第46回関東支部生涯教育講演会. 東京, 7月.
- 8) 桑野和善. 呼吸器疾患における細胞死と生存の分子機構. 第15回間質性肺炎細胞分子病態研究会. 東京, 8月.
- 9) 桑野和善. 細胞死をめぐる生体恒常性の維持機構と肺の線維化. 第20回肺リモデリング研究会. 東京, 10月.
- 10) 桑野和善. 気腫病変と間質性肺炎の分子生物学. 第86回閉塞性肺疾患研究会. 東京, 1月.
- 11) 桑野和善. 特発性間質性肺炎における臨床と研究のトピックス. 3大学連携講演会. 川崎, 11月.
- 12) 桑野和善. 日本のCOPDにおける現状と今後について. デイスカバリーCOPDセミナー. 富山, 7月.
- 13) 桑野和善. 特発性間質性肺炎の臨床と研究におけるパラダイムシフト. 第68回日本呼吸器学会・日本結核学会九州支部春季学術講演会. 福岡, 6月.

IV. 著 書

- 1) 桑野和善. 5. 呼吸器疾患 特発性器質化肺炎. 山口 徹 (虎の門病院), 北原光夫 (農林中央金庫), 福井次矢 (聖路加国際病院) 総編集. 今日の治療指針: 私はこう治療している. 2012年版. 東京: 医学書院, 2012. p.289-90.
- 2) 桑野和善. 各種疾患の治療と看護 呼吸器疾患 かぜ症候群. 永井良三 (自治医科大学), 太田 健 (国立病院機構東京病院) 総編集. 疾患・症状別今日の治療と看護. 改訂第3版. 東京: 南江堂, 2013. p.343-5.

V. その他

- 1) 高坂直樹, 数寄泰介, 山川英晃, 内海裕文, 小島 淳, 石川威夫, 原 弘道, 沼田尊功, 河石 真, 荒屋 潤, 中山勝敏, 桑野和善. 迅速抗原検査陰性のパンデミック (H1N1) 2009 重症肺炎の 1 例. 日胸臨 2012; 71(8): 812-7.
- 2) 吉井 悠, 清水健一郎, 渡辺 翔, 高木正道, 桑野和善. 糖尿病患者に発症した Streptococcus agalactiae による下行性壊死性縦隔炎の 1 例. 感染症誌 2012; 86(6): 768-72.
- 3) 合地美奈, 金子有吾, 関 文, 齋藤善也, 鮫島つぐみ, 関 好孝, 竹田 宏, 木下 陽 桑野和善. 化学療法が奏効した多発性肺嚢胞に伴う Mycobacterium xenopi 肺感染症と考えられた 1 例. 結核 2012; 87(11): 733-6.
- 4) Kadota T, Shimizu K, Tsurushige C, Kawaishi M, Araya J, Nakayama K, Kuwano K, Hano H. Organizing pneumonia complicated by cyst and pneumothorax formation. Intern Med 2012; 51(22): 3155-8.
- 5) 原 弘道, 荒屋 潤, 小林賢司, 伊藤三郎, 高坂直樹, 和久井大, 吉井 悠, 鶴重千加子, 小島 淳, 清水健一郎, 石川威夫, 沼田尊功, 河石 真, 齊藤桂介, 金子由美, 中山勝敏, 桑野和善. 特発性肺線維症 (IPF) におけるオートファジーの果たす役割 (オートファジーによる筋線維芽細胞分化の制御). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究 平成 24 年度研究報告書 2013; 315-20.

総 合 診 療 部

教 授:	細谷 龍男 <small>(兼務)</small>	尿酸代謝, 腎臓病学
教 授:	多田 紀夫	総合診療, 脂質代謝学, 医学教育, 臨床栄養学, 臨床検査学
教 授:	大野 岩男	尿酸代謝, 腎臓病学, 膠原病
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, 医学教育, 臨床栄養学, 臨床検査学
准教授:	根本 昌実	総合内科学, 糖尿病学
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:	川井 三恵 <small>(循環器内科より出向)</small>	内科学, 循環器病学
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】

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・症状についての状況を分析している。診療の情報は、当科を受診する患者において、受診理由（主訴となった症状・症候）、初診・再診の有無、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状況など）を担当医が診察後に記録をしている。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（ICP-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・診断名の分布など、当科外来患者の特性を分析・考察することが可能と考えられる。

【葛飾医療センター】

教育に関しては、5年生と6年生の選択実習では、ベットのサイドの教育を中心に行い、2週間の実習終了時に症例をまとめプレゼンテーションをさせた。また、5年生を対象としたクルズスを毎月開催した。研修医、後期レジデントに対しては臨床における実践的研修を行い、症例のショート及びロングプレゼンテーションを毎週行なった。

研究に関しては、症例を中心の検討を行った。根