

喜信彦（東邦大），花房規男（東京女子医科大）編。
透析患者の内科管理コンサルタント：こんな時どうすれば！？ 京都：金芳堂，2017. p.53-9.

- 4) 仲長奈央子，横尾 隆. 第6章：腎臓・泌尿器疾患糸球体腎炎，ネフローゼ症候群，腎不全，糖尿病性腎症，腎性貧血，薬剤性腎障害。「わかりやすい疾患と処方薬の解説」編集企画委員会編。わかりやすい疾患と処方薬の解説：病態・薬物治療編。東京：アークメディア，2018. p.216-41.
- 5) 新倉崇仁，山本裕康. III. その他の疾患の薬物治療 4. 骨塩量の低下あり. 薬物療法の適応，薬剤選択および投与方法は？ 加藤明彦（浜松医科大）編。CKD患者の薬物治療：最初の一手と次の一手。東京：文光堂，2018. p.141-5.

V. その他

- 1) 齊藤弥積，中田泰之，山中修一郎，内山威人，山本泉，大城戸一郎，比嘉 瞳，松野博優，横尾 隆. アニオンギャップ偽正常化を伴うケトアシドーシスを認めたブロム中毒の1例. 日内会誌 2017；106(11)：2410-5.
- 2) 新倉崇仁，本田康介，小林賛光，山本裕康，横尾 隆，城 謙輔，山口 裕. 蛋白漏出性胃腸症を合併し，ネフローゼ症候群を呈したIgA血管炎の一例. 腎炎症例研 2017；33：30-50.
- 3) 齊藤弥積，中田泰之，内山威人，山本 泉，大城戸一郎，坪井伸夫，横山啓太郎，横尾 隆. コンサルトがきっかけになった水電解質異常 アニオン・ギャップが正常と判断され，診断に苦慮したケトアシドーシスの1例. 臨体液 2017；44：49.
- 4) 古谷麻衣子，山本 泉，横尾 隆. 再発・転移性腎癌に対するテムシロリムス投与が有効であった血液透析患者の1例. 臨透析 2018；34(2)：228-32.
- 5) 福永昇平，清水昭博，山本純平，小池健太郎，松本啓，山中修一郎，丸山之雄，坪井伸夫，宮崎陽一，小倉 誠，川村哲也，横尾 隆，北村博司. 腎生検所見から何を学ぶか（No.61）潰瘍性大腸炎加療中にPR3-ANCA高値を認めた肉芽腫性間質性腎炎の1例. 腎と透析 2018；84(1)：115-23.

リウマチ・膠原病内科

教授：黒坂大太郎 リウマチ・膠原病内科学
講師：吉田 健 リウマチ・膠原病内科学

教育・研究概要

リウマチ・膠原病内科は内科学講座として体制を整えるべく診療，教育，研究活動の充実に努めた。研究面においては以下のことを中心に展開している。

I. 関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) における Bombina variegata peptide 8 (Bv8)

RAは，関節滑膜を病巣の首座とした全身性の慢性炎症性疾患である。RAでは，発症早期から滑膜組織に血管新生や炎症細胞浸潤が認められ，慢性期にはパンヌスと呼ばれる炎症性滑膜肉芽組織が形成される。RAの骨関節破壊にはパンヌスが重要な役割を果たしており，その形成には新生血管からの栄養が必須である。そのため関節滑膜の血管新生のメカニズムを解明することは，RAの新しい治療戦略となりうる。

我々は，コラーゲン誘導性関節炎 (collagen-induced arthritis: CIA) マウスにおいて，血管新生関連物質である Bv8/prokineticin 2が関節炎において高発現していることを報告した。Bv8は心臓，精巣，骨髄に高発現しており，血管新生作用の他，ケモカイン，サーカディアンリズム，痛みの閾値低下などとも関連している。Bv8のレセプターはPKR1, PKR2の2種類が存在し，特にPKR2の発現がCIAマウスの関節炎において亢進していた。そこで，Bv8のレセプターアンタゴニストであるPKRA7をCIAマウスに投与し関節炎にどのように関与しているか検討した。その結果，PKRA7はCIAマウスにおける関節炎を有意に抑制した。現在，さらに解析を進めるために組織特異的PKR2ノックアウトマウスの作製を試みている。

II. RAにおける蛋白のシトルリン化に関する研究

アミノ酸の翻訳後修飾であるシトルリン化は，Peptidylarginine Deiminase (PAD)によって蛋白質中のプラス電荷を持つアルギニン残基が中性電荷のシトルリン残基に変換される反応であり，カルシウムによって触媒される。抗シトルリン化蛋白抗体 (anti-citrullinated protein antibody: ACPA) はPADによってシトルリン化された蛋白に対する自

己抗体であり、RA に極めて特異性が高い。ACPA は、RA 発症 10 年以上前から検出されることが報告されている。また、ACPA 陽性者は 5 年以内に RA を発症することが多く、ACPA の陽転化は RA 発症に関与する重要な現象の一つである。しかしその一方で、ACPA 陰性の RA 患者においても *PADI4* 遺伝子の RA 感受性ハプロタイプが独立した骨関節破壊の危険因子であることが報告されており、PAD の ACPA 誘導以外の役割も RA の病態形成に関与していると考えられている。シトルリン化は蛋白質の折りたたみ構造の展開、蛋白質分解や分子内相互作用の喪失などに関与することが知られており、この反応により蛋白質の機能が変化することは容易に予想できる。近年、RA の病態に関与するいくつかのケモカインが *in vitro* で PAD によってシトルリン化されること、また、その反応によりケモカイン本来の機能が減弱する可能性が報告された。しかし、生体内におけるシトルリン化したケモカインの存在や機能については知られていなかった。

当研究では、シトルリン化された RA の代表的ケモカイン Epithelial-derived neutrophil-activating peptide 78 (ENA-78/CXCL5), macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α /CCL3), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) を新規に開発した ELISA によって検出することを可能とした。そして、それらの濃度は、RA 関節液において他のリウマチ性疾患に比し有意に高く、シトルリン化 ENA-78/CXCL5 については CRP や赤沈とも正の相関を示した。ENA-78/CXCL5 は本来好中球の遊走因子であるが、シトルリン化 ENA-78/CXCL5 は、*in vitro/in vivo* において単球を遊走させた。さらに、シトルリン化 ENA-78/CXCL5 は、ENA-78/CXCL5 のレセプターである CXCR2 のみでなく ENA-78/CXCL5 のレセプターでない CXCR1 にも結合し、単球を遊走させた。

また、*in vitro* で PAD は自己シトルリン化することが報告されており、シトルリン化によって本来酵素である PAD の機能がどのように変化するか検討した。その結果、PAD のシトルリン化後、酵素としての作用は減弱したが、単球を遊走させるケモカイン様の作用を有することが分かった。現在、RA 患者においてシトルリン化 PAD が検出されるか検討中である。

Ⅲ. リウマチ性疾患における疼痛の研究

RA は滑膜炎を炎症の主座とする慢性炎症性疾患であり、滑膜炎に伴い関節痛が生じる。滑膜炎に

よる痛みは炎症による疼痛、つまりは侵害受容性疼痛が主な病態であると考えられており、実際、臨床では炎症をコントロールすることで疼痛がコントロールされる場合が多い。しかし、炎症がコントロールされていても疼痛が持続し、治療が難渋する症例も経験する。近年このような疼痛の原因は、神経障害性疼痛や中枢性感作が関連しているといわれている。最近、我々は RA 患者における神経障害様疼痛の臨床的特徴を調査し、RA においてみられる神経障害様疼痛は、圧痛関節痛の増加と健康関連の QOL の低下と関連していること示した。中枢性感作とは中枢神経系での疼痛閾値の低下により同じ刺激に対する痛みの反応性が増強することであり、慢性疼痛の病態の一因と言われている。近年、中枢性感作のスクリーニングツールとして自記式質問票 Central Sensitization Inventory (CSI) が開発され、臨床的有用性が報告されている。RA 患者における疼痛も中枢性感作が関連している可能性があるが、実際のところはわかっていない。我々はこのような観点から現在、CSI を用いて RA 患者の中枢性感作をスクリーニングし、中枢性感作による痛みの性状とそれに関連する因子を検討している。

Ⅳ. 炎症性筋疾患の筋膜炎に関する研究

我々は、皮膚筋炎 (DM) の病変として筋膜炎が存在することを MRI と *en bloc* biopsy により明らかにした。そして、この筋膜炎はほとんどすべての DM に認められ頻度の高い病変であることを示し、筋症状出現早期より認められることを報告した (Arthritis Rheum 2010; 62: 3751-9)。さらには、筋膜炎付近小血管は筋内小血管と同様に炎症細胞浸潤の好発部位となることを組織学的に証明し、炎症の進展様式として筋膜炎から筋内へ進展する可能性を同一患者における経時的な MRI 所見によって示した。筋炎がないにもかかわらず筋症状がある症例は、筋膜炎が筋症状の原因になっている可能性があり、筋膜炎の検出は DM の診断に重要であると考えられる。

超音波パワードップラー法 (PDUS) は、様々なリウマチ性疾患の評価に応用されており、特に RA における滑膜炎の検出には確立された検査法である。PDUS は、造影 MRI と比較して侵襲がなく、同時に多数の部位を評価できる。我々はこの PDUS を炎症性筋疾患に応用し、PDUS によって DM の筋膜炎が検出可能であることを報告した。さらに、筋膜炎において免疫組織染色を行い、血管新生、血管新生関連因子、炎症性サイトカインの発現が多発性

筋炎と比較して有意に亢進していることも報告した。今後は、次世代シーケンサーを用い、DMの筋膜における遺伝子の発現を網羅的に解析する予定である。

〔点検・評価〕

当内科は、臨床のみならず研究・教育分野へも力を注いでおり、バランスのとれた体制作りを目指している。RA患者に対するBv8に関する研究、筋膜炎の研究に関しては、多くの患者さんの協力を得て展開中である。基礎研究においても関節炎モデルでの関節炎発症の機序や新たな治療法の開発に関する研究を行い、得られた成果の一部は学会や論文などで発表している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yoshida K, Noda K, Ukichi T, Furuya K, Kurosaka D. Reply. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(11): 2249-50.
- 2) Yoshida K, Ito H, Furuya K, Ukichi T, Noda K, Kurosaka D. Angiogenesis and VEGF-expressing cells are identified predominantly in the fascia rather than in the muscle during the early phase of dermatomyositis. *Arthritis Res Ther* 2017; 19(1): 272.
- 3) Noda K, Yoshida K, Kurosaka D. Dr. Noda, *et al.* Reply. *J Rheumatol* 2018; 45(3): 441.
- 4) Noda K, Ukichi T, Furuya K, Yoshida K, Kingetsu I, Tanaka T, Kurosaka D. Tacrolimus-induced hypertrophic cardiomyopathy in a patient with dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(11): 2037-8.
- 5) 中山未奈子, 築場広一, 中川秀己, 伊藤晴康, 浮地太郎, 黒坂大太郎. 抗セントロメア抗体と抗トポイソメラーゼI抗体が共存した全身性強皮症の1例. *皮膚臨床* 2017; 59(9): 1435-8.
- 6) 伊藤勇太, 野田健太郎, 相羽恵介, 矢野真吾, 藤井常宏. Pegfilgrastim投与後に薬剤誘発性血管炎を発症したびまん性大細胞型B細胞リンパ腫. *臨床* 2017; 58(11): 2238-42.

II. 総説

- 1) 吉田 健. 【動脈・静脈の疾患(下)-最新の診断・治療動向-】血管炎 小型血管炎 免疫複合体性血管炎 クリオグロブリン血症性血管炎. *日臨* 2017; 75(増刊5 動脈・静脈の疾患(下)): 988-92.
- 2) 吉田 健. 【多発性筋炎・皮膚筋炎の最新情報】多発性筋炎・皮膚筋炎と悪性腫瘍. *炎症と免疫* 2017; 25(6): 513-7.
- 3) 野田健太郎, 吉田 健, 黒坂大太郎. 皮膚筋炎/多発筋炎において筋痛は筋炎よりむしろ筋膜炎と関連している. *リウマチ科* 2018; 59(2): 178-84.
- 4) 古谷和裕, 吉田 健. 【高齢者におけるリウマチ・膠原病のマネージメント】炎症性筋疾患. *日内会誌* 2017; 106(10): 2148-54.
- 5) 黒坂大太郎, 天野宏一, 竹田 剛, 金子駿太. 【高齢者におけるリウマチ・膠原病のマネージメント】高齢者リウマチ・膠原病診療における問題. *日内会誌* 2017; 106(10): 2170-81.

III. 学会発表

- 1) Yoshida K, Ito H, Furuya K, Ukichi T, Noda K, Kurosaka D. Angiogenesis and VEGF-expressing cells are identified predominantly in the fascia rather than the muscle in the early phase of dermatomyositis. ACR 2017: 81st Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. San Diego, Nov.
- 2) Noda K, Tajima M, Oto Y, Otani K, Yoshiga M, Ito H, Yoshida K, Kurosaka D. Neuropathic-like pain affects the tender joint count and health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. ACR 2017: 81st Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. San Diego, Nov.
- 3) Ukichi T, Yoshida K, Matsushima S, Kawakami G, Noda K, Furuya K, Kurosaka D. Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in patients with dermatomyositis and polymyositis: novel and distinctive characteristic findings. ACR 2017: 81st Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. San Diego, Nov.
- 4) 吉田 健, 伊藤晴康, 古谷和裕, 浮地太郎, 野田健太郎, 黒坂大太郎. (Workshop 33: 多発性筋炎・皮膚筋炎1) 皮膚筋炎の筋膜では発症早期から血管新生と高発現したVEGFを認める. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会. 福岡, 4月.
- 5) 野田健太郎, 吉田 健, 浮地太郎, 古谷和裕, 平井健一郎, 金月 勇, 黒坂大太郎. (Workshop 33: 多発性筋炎・皮膚筋炎1) 皮膚筋炎・多発筋炎患者において筋膜炎は筋痛に関連している. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会. 福岡, 4月.
- 6) 田島実紅, 野田健太郎, 大藤洋介, 大谷一博, 吉賀真之, 伊藤晴康, 吉田 健, 黒坂大太郎. (Workshop 26: 関節リウマチの治療評価と予測2) 関節リウマチ患者における神経障害様疼痛の検討. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会. 福岡, 4月.
- 7) 古谷和裕, 福田健志, 吉田 健, 松下嵩之, 田島実紅, 吉賀真之, 大谷一博, 伊藤晴康, 平井健一郎, 野

- 田健太郎, 浮地太郎, 金月 勇, 黒坂大太郎.
(Workshop 40: 血管炎5) ミオパチーを呈した血管炎候群6例の下腿筋MRI所見に関する検討. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会. 福岡, 4月.
- 8) 平野雅史, 齊藤 萌, 伊藤晴康, 古谷和裕, 野田健太郎, 黒坂大太郎. 意識障害を呈したANCA関連肥厚性硬膜炎の1例. 第58回関東リウマチ研究会. 東京, 7月.
- 9) 大藤洋介, 黒坂大太郎, 加藤総夫. Evaluation of spontaneous pain in rheumatoid arthritis model. 第40回日本神経科学大会. 千葉, 7月.
- 10) 古谷和裕. 検査データのみかた. 日本リウマチ友の会東京支部秋の医療講演会. 東京, 10月.
- 11) 齊藤 萌, 伊藤晴康, 古谷和裕, 野田健太郎, 黒坂大太郎. 多発肝膿瘍を合併した結節性多発動脈炎の1例. 第28回日本リウマチ学会関東支部学術集会. 東京, 12月.
- 12) 大庭梨菜, 仲長奈央子, 岡部匡裕, 小池健太郎, 松本 啓, 坪井伸夫, 平野雅史, 古谷和裕, 野田健太郎, 横尾 隆. 腎生検で診断し得た血管内大細胞型B細胞性リンパ腫の1例. 日本内科学会第638回関東地方会. 東京, 12月. [日内会関東会2017; 637回: 49]
- 13) 浮地太郎, 吉田 健, 松島理士, 川上 剛, 野田健太郎, 古谷和裕, 黒坂大太郎. 皮膚筋炎/多発性筋炎に特徴的な骨格筋MRI所見について. 第134回成医学会総会. 東京, 10月.

循環器内科

教授: 吉村 道博	循環器学
教授: 谷口 郁夫	循環器学
教授: 関 晋吾	循環器学
教授: 山根 禎一	循環器学
教授: 本郷 賢一	循環器学
准教授: 芝田 貴裕	循環器学
准教授: 川井 真	循環器学
准教授: 小武海公明	循環器学
准教授: 小川 崇之	循環器学
講師: 石川 哲也	循環器学
講師: 森 力	循環器学
講師: 南井 孝介	循環器学
講師: 名越 智古	循環器学
講師: 松尾征一郎	循環器学
講師: 小川 和男	循環器学
講師: 香山 洋介	循環器学

教育・研究概要

I. 研究概要

循環器内科では、日々の臨床で遭遇した様々な未知の現象や疑問に対して、皆でその病態生理を議論して理解を深めながら、新しい仮説を組み立てて解決策を模索していくというスタイルで研究を続けている。症例のデータベースを用いた臨床研究と実験室での基礎研究を平行して行っている。つまり、Bedside to Bench & Bench to Bedsideの精神で研究を進めている。特に最近は数理統計学を積極的に導入しており、以前よりも解析の効率や表現方法が向上している。各研究班としては、虚血性心疾患、不整脈、心不全、画像、分子生物学、心筋生理学に便宜上分けているが、常に相互の協力のもと研究は遂行されており、プロジェクトとして臨機応変に研究グループは組み替えられる。また、学位取得者は自らの研究を継続するとともに、その研究を継承する後輩の面倒をみる体制を敷いており、将来への発展の礎も築けるように心掛けている。また、学内外との共同研究も積極的に行っている。

1. 虚血性心疾患研究班

カテーテル検査・治療に関して、そのデータ収集を積極的に行っている。経皮的冠動脈インターベンション (PCI) は本院を主体として関連施設と共同してそのデータを蓄積しており、デバイスの短期および長期成績などを集計している。また、データベースを活用して、数々の臨床上の疑問に対してア