特集 教授定年退職 記念講演

順天堂医学 42(2)
p. 170~181 (1996)

呼吸器内科 10 年の歩み**

The way we, the department of respiratory medicine,
have come during the past 10 years.

吉 良 枝 郎*

SHIRO KIRA, M.D.

はじめに

定年退職に際し、医局の諸君と歩んで来たこの 10 年余の軌跡を皆様にご紹介してみようと考えた。

昭和 60 年 4 月から、順天堂大学呼吸器内科教授を務めさせていただくことになった。先代呼吸器内科本間教授が昭和 57 年 3 月、定年退職されてから 3 年目のことであった。このように長い年月、助教授もなく、ヘッドを失った講座がどのような状態にあったか想像に難くないし、このような混乱が組織に負の効果をもたらし、何も意味がないということは記憶しておくべきであろう。

赴任の年、昭和 60 年に、気管支鏡検査・気管支肺胞洗浄のための専用の検査室の設営が認められたのは幸いであった(図-1)。これに加え、自治医科大学呼吸器内科でその基礎を確立した呼吸器疾患のための検査法としての超音波検査を導入した。その上に、従来から深く関心を寄せ、自治医科大学でも実施し、症例を集積してきた慢性呼吸器疾患患者の肺循環動態解析のための右心カテーテル検査を、循環器内科山口教授のご支援を受けて開始した。さらに、胸部外科石川創二客員教授が昭和

53 年順天堂大学を去られて以来中断されていた肺外科を、胸部外科細田教授のご協力で、本学昭和 35 年卒の東京通信病院呼吸器外科益田部長を本学客員教授に迎え、再開することができた。

まさに、最初からアクセルを最大に踏み込んだ状態での、新しい呼吸器内科の走り出しであった。エンストをしないで済んだことは幸いであったが、考えてみると冷汗ものであった。

臨床の歩み

表-1 に、昭和 60 年以來の気管支鏡検査・右心カテーテル検査・MRI など呼吸器内科での主要な検査の件数をまとめた。

1. 気道・末梢肺組織へのアプローチ

気管支鏡検査は毎年 350 件以上、毎週平均 6 件以上実施され、総計で 4,000 件に達しようとしている。そのうち 650 余例で、末梢肺野の肺胞間質領域に進行する病変に対する気管支鏡を介した肺生検 TBLB (Transbronchial Lung Biopsy) が実施されている。末梢肺野の腫瘍・炎症・感染性病変に直接到達したいという医師の欲求は、19 世紀後 1/4 期の細菌学の黎明期、ガンの病理学的定義の確立をみた時代、しかしなお胸腔が陰圧であるという事実が確認されていなかった時代、そのために胸腔は外科医の手を触れることが禁じられる聖域と見なされていた時代からすでに強く披瀝されていた。その早期から、経胸壁性に肺生検をして起炎菌を同定した、肺癌の診断を確定したという

* 順天堂大学医学部内科学教室呼吸器内科学講座名誉教授

Division of Respiratory Medicine, Departments of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

** 第 276 回順天堂医学会学術集会 [Mar. 27, 1996 開催]
[Apr. 16, 1996 原稿受領]

図-1 順天堂大学呼吸器内科 10 年の歩み: その1 臨床

表-1 当科における気管支鏡検査・右心カテーテル・MRI 検査の実態 (1985~1996. 2)

	気管支鏡	TBLB	BAL	右心カテ	MRI
1985	262	44	38	10	
1986	407	55	47	36	
1987	454	51	68	35	23
1988	440	67	95	30	28
1989	416	66	76	24	56
1990	402	63	79	49	53
1991	349	45	77	27	46
1992	389	69	53	25	31
1993	368	65	63	24	32
1994	376	70	38	21	33
1995	382	58	47	15	32
1996	49	5	3	3	6
計	3954	658	684	299	340

図-2 動脈血酸素分布 (PaO_2) と肺動脈平均圧 (mPAP) との相関

報告、一方、その直後に急死したという報告が錯綜、その是非が以来今世紀の前半を通じて反復、厳しく討論されてきた。この議論に終止符を打つことになったのは、1960年代後半になされた築地のがんセンター池田博士によるファイバー気管支鏡の開発により可能となったTBLBの導入である。肺組織を内科的に入手する方法として、多くの研究者の努力で極めて急速に、世界的に認められるようになったが、採取組織片の大きさは大きくて1~2ミリで、その効用は特定肺疾患に限られるという限界から逃れることはできなかった。これ

を克服し2×3センチ大の肺組織片の採取を可能としたのはVideoを導入した胸腔鏡下の肺生検である。

当大学でもこの3年来胸部外科の三上・泉助手らの努力で本検査が可能となり、近年症例数が急速に増え、肺末梢領域に進展するびまん性肺疾患の診断に大きな威力を発揮している。同様に末梢肺野に進展する疾患を対象として、同部の細胞成分・液性成分の分析を目的とした気管支肺胞洗浄(BAL: Bronchoalveolar Lavage)も680余例に実施されている。

Fig. 5. Correlation between RV hypertrophy index (RVWT/LVPWT) and mean pulmonary arterial pressure (Ppa).

Evaluation of Cor Pulmonale on a Modified Short-axis Section of the Heart by Magnetic Resonance Imaging¹⁻³

HIROYUKI SAITO, TAKASHI DAMBARA, MIYOJI AIBA, TSUTOMU SUZUKI, and SHIRO KIRA

Introduction

Magnetic resonance imaging (MRI) is superior to other imaging modalities in imaging the heart because it provides images that show the configuration of the heart and great vessels *in vivo* and allows free, precise setting of the axis and slicing of structures (1). Furthermore, the wall thickness and ventricular volume of the heart can also be measured by MRI in phase with changes in heart pressure (2). Therefore, MRI has been used to evaluate various cardiovascular disorders (3-9). However, the evaluation of cor pulmonale by MRI in patients with chronic pulmonary diseases has heretofore been very limited (9).

SUMMARY Magnetic resonance imaging (MRI) of a modified short-axis section of the heart, in 36 patients with chronic pulmonary diseases, consisting of 19 patients with pulmonary hypertension (PH group; mean pulmonary arterial pressure ≥ 20 mm Hg) and 17 patients without pulmonary hypertension (non-PH group) was evaluated to study the configuration of the right ventricle. Parameters of right ventricular hypertrophy, including right ventricular wall thickness (RVWT) and the ratio of RVWT to left ventricular posterior wall thickness (RVWT/LVPWT), with this method were significantly larger in the PH group than in the non-PH group ($p < 0.01$). RVWT and RVWT/LVPWT correlated well with mean pulmonary arterial pressure ($r = 0.90$, $p < 0.001$ and $r = 0.89$, $p < 0.001$), total pulmonary resistance (TPR; $r = 0.88$, $p < 0.001$ and $r = 0.85$, $p < 0.001$), and pulmonary arteriole resistance (PAR; $r = 0.83$, $p < 0.001$ and $r = 0.81$, $p < 0.001$). This method of setting a patient in a supine position and slicing with single-oblique sections may seem overly simple compared with Dinamora's double-oblique short-axis section of the heart, but it is more convenient in practice. These results suggest that a modified short-axis section of the heart by MRI provides valid clinical configurational information concerning the right ventricle on which to base a noninvasive diagnosis of cor pulmonale.

AM REV RESPIR DIS 1992; 146:1576-1581

図-3 MRIによる右心室壁肥厚の評価

2. 肺循環へのアプローチ

慢性閉塞性肺疾患・慢性間質性肺炎・陳旧性肺結核など高率に呼吸不全状態に陥る慢性呼吸器疾患患者の肺循環動態の評価、そして肺切除を余儀なくされる肺癌患者の術後の肺循環動態の予測のために、家永助手を中心として右心カテーテル検査を実施し、299例を集積した。図-2は、本検査を272例に実施した段階での成績であるが、横軸に動脈血酸素分圧 PaO_2 、縦軸に肺動脈平均圧をとりプロットしてある。 PaO_2 が呼吸不全の基準である60Torrを下回ると、肺動脈平均圧が正常値の20Torrを上回り、肺高血圧状態に陥ることが明らかである。

昭和62年からは、本学のMRIを導入、肺癌の心臓・胸腔内大血管、縦隔リンパ節への進展の評価、さらに慢性肺性心疾患を対象に右心室壁の肥厚の状態を計測することを開始した。

肺性心疾患の特徴的所見は右心室の肥厚である。このため本症は臨床的に診断することは容易でない。MRIによる心室壁の描出は、臨床の場で心室壁の厚さの測定を可能とした。図-3の上段の図の横軸は、MRIで求めた右心室流出路の後壁の心室壁の厚さを左心室壁の厚さで割って右心室の肥厚を示す指数として示してあり、縦軸は右心カルテで求めた肺動脈平均圧である。両者の間には、図のようにきれいな一次相関の関係にある。教室の

表2 年次別超音波検査内訳

	超音波総件数	観 察	穿 刺		食道超音波
			(胸水)	(腫瘍&その他)	
1985年*	34	27	0	7	0
1986年	370	244	18	52	56
1987年	363	236	10	72	45
1988年	346	215	19	75	37
1989年	408	246	61	60	41
1990年	404	226	62	75	41
1991年	339	194	66	63	16
1992年	372	223	60	76	13
1993年	335	183	63	81	8
1994年	307	178	53	68	8
1995年	364	220	50	89	5
合 計	3,642	2,192	462	718	270

1985年*: 10月~12月

表-3 Chief Original Papers of Chest Ultrasonography

- 1) H. Kobayashi, T. Dambara *et al.*: Observation of Lymph Nodes and Great Vessels in the Mediastinum by Endoscopic Ultrasonography. Jap. J. Med. **26** (3): 353~359, 1987
- 2) Y. Sugama, S. Tamaki *et al.*: Ultrasonographic Evaluation of Pleural and Chest Wall Invasion of Lung Cancer. CHEST **93** (2): 275~279, 1988
- 3) H. Kobayashi, T. Dambara *et al.*: Detection of the Mediastinal Lymph Nodes Metastasis in Lung Cancer by Endoscopic Ultrasonography. Jap. J. Med. **27** (1): 17~22, 1988
-
- 4) George Simon Award (Fleishner Society, 1989)
T. Dambara: Application of endoscopic ultrasonography for mediastinal and hilar lesions in chest diseases.
-
- 5) Sixth World Congress on Lung Cancer (1991, Melbourne)
"State of the Art" Mini Symposium
"New Technique of Diagnosis & Staging in Lung Cancer"
- 6) T. Dambara, J. Ueki, S. Kira: Transesophageal ultrasonography in the Staging of Lung Cancer. Lung Cancer **9**: 157~170, 1993

斉藤は、この成績を ARRD に発表したが、現在臨床経過を追って、肺動脈平均圧と MRI を求めた右心室壁の厚さがこの斜線の上を動いて、経時的にみても関連するかを引き続き検討中である。

さらに、佐藤弘一助手は MRI の技術で右心室筋上に 2 カ所にマークをつけ、心筋の収縮時の 2 点間の距離の短縮から右心筋の収縮力に関する情報

をえ、肺性心を心筋の収縮力から検討することを始めている。

これら一連の研究は、肺循環動態の非観血的計測を目標とした私の年来の研究テーマに沿ったもので、昭和 50 年特定疾患〈本態性肺高血圧症〉調査研究班の班員であった時に、班長故笹本 浩 東海大学教授から要請されたものである。

表-4 順天堂大学呼吸器内科 入院患者数実態
(1985～1996年2月)

	入院数(延べ人数)	死亡数	剖検数	手術症例数
1985	291	47	26 (55.3%)	18
1986	304	51	34 (66.7%)	28
1987	361	52	27 (51.9%)	36
1988	379	60	33 (55.0%)	42
1989	411	42	23 (54.8%)	43
1990	426	55	32 (58.2%)	40
1991	403	50	28 (56.0%)	42
1992	438	61	24 (39.3%)	39
1993	440	77	30 (39.0%)	39
1994	460	62	27 (43.5%)	38
1995	554	66	27 (41.0%)	49
1996	91	13	7 (53.8%)	11
	4558	636	318 (50.0%)	425

3. 呼吸器の超音波検査

表-2は、当教室で実施した呼吸器疾患を対象とした超音波検査の実態である。胸壁に接する腫瘍・炎症性病変・貯留胸水の超音波での観察、胸水の穿刺、肺内・縦隔さらに胸壁病変の超音波ガイド下針生検、最近では検査件数が減っているが食道鏡先端に超音波端子を装着し縦隔のリンパ節、心血管病変の解析に活用した食道超音波検査など、計3,600余件に達している。

自治医科大学以来実施してきた超音波検査では、本学での成績も集積し、その検討結果を広く発表してきている。その成果に対して1989年にはその中心的役割を果たしてきた檀原助教授に米国のFleishner SocietyでG. Simon賞が授与され、91年オーストラリアでの第6回国際肺癌学会で、“State of the Art” Mini Symposium “New Technique of Diagnosis & Staging in Lung Cancer”で、座長および発表者の一員に指名された(表-3)。

4. 入院患者の実態

表-4に入院患者数・死亡症例数・剖検患者数・剖検率および手術症例数を示した。入院患者数は、85年度の291名から毎年増加し、1995年度は554名に達し、この期間の総入院患者数は延べで4,558名、年平均では406名であった。95年末で、男性延

図-4 当科入院患者の内訳

図-5 肺癌症例の治療成績

べ3,097名・女性1,370名、15歳から90歳台まで入院し、男女とも61～65歳・66～70歳にピークがあり、65歳以上の年齢の患者が占める割合は、男53.4%・女44.5%、男女併せて50.6%という状態であった。

入院患者の疾患分布を図-4に示した。原発性肺癌がほぼ35%を占め、肺気腫・慢性気管支炎がその代表である慢性閉塞性肺疾患、近年その増加に注目されている各種間質性肺疾患がほぼ15%で続き、次いで肺炎・気胸・気管支喘息・陳旧性肺結核・転移性肺腫瘍・縦隔腫瘍・サルコイドーシス・結核などの順であった。外来患者を入れば、もちろん喘息患者が一番多いが、微量ステロイド薬

図-6 順天堂大学呼吸器内科 10年の歩み：その2 研究

図-7 正常ラット肺(左)と肺高血圧ラット肺(右)の肺動脈造影

の長期吸入で喘息重積発作での緊急入院患者は減少傾向にある。

表-4を再び見ていただきたいが、肺癌患者が最も多く、ついで予後の悪い間質性肺炎患者・高齢者などの要因が重なり、死亡患者数は636名、入院患者数の14%に当たった。その318名の患者で剖検をいただいたが、剖検率は年平均50%を維持しえたのは医局員の誠実な臨床が患者の家族に評価された結果である。

冒頭に述べたが、胸部外科益田客員教授に昭和60年から肺・縦隔疾患の外科療法を再開していた

図-8 正常ラット(左)と肺高血圧ラット(右)の肺細動脈の横断面

だいた。手術症例数は、表-4の一番右の列に示したように総計425名、年平均38例であった。肺外科の教授が専任されスタッフも充足されれば、手術症例が増加することは十分に期待できる。

本来はわれわれの教室における各種の肺疾患の治療成績について触れるべきであろうが、その余地はない。ここに肺癌症例を代表として、その成績を披露する。図-5は、この期間内の肺癌手術症例、手術の適応がなく内科的治療を余儀なくされた肺癌症例の生存曲線である。手術により肺癌を切除できた早期症例は166名で、すでに手術の時期を失し化学療法・放射線療法、さては痛みなどの自覚症状を緩解することを目的とした対症療法に留まらざるをえなかった非手術症例が411例であった。非手術症例は全体で425例であったが、14

表-5 Chief Original Papers of Pulmonary Circulation

- 1) T. Yamaguchi, R. F. O'Brien *et al.*: Prostacyclin Contributes to Inhibition of Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction by Alkalosis. *Prostaglandins* **38** (1) : 53~63, 1989
- 2) K. Hasunuma, D. M. Rodman *et al.*: Endothelin 1 causes pulmonary vasodilation in rats. *Am. J. Physiol.* H48~H54, 1990
- 3) K. Sato, T. J. Stelzner *et al.*: Penoxifylline Lessens the Endotoxin-induced Increase in Albumin Clearance Across Pulmonary Artery Endothelial Monolayers With and Without Neutrophils. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **4** : 219~227, 1991
- 4) H. Nagai, S. Kira *et al.*: Sequential Changes of Perivascular Edema Cuffs in Models of Permeability and Hemodynamic Pulmonary Edema. *Respiration* **58** : 57~61, 1991
- 5) M. Oka, K. G. Morris *et al.*: NIP-121 is more effective than nifedipine in acutely reversing chronic pulmonary hypertension. *J. Appl. Physiol.* 1075~1080, 1993
- 6) S-I. Sasaki, N. Kobayashi *et al.*: Structural organization of pulmonary arteries in the rat lung. *Anatomy and Embryology* **191** : 477~489, 1995
- 7) K. Sato, M. Oka *et al.*: Effect of separate and combined ETA and ETB Blockade on endothelin-1-induced constriction in perfused rat lungs. *Am. J. Physiol.* **269** : L668~672, 1995

例が追跡不可能になっていた。95 年末の現在で、手術症例のうち 36 例で 5 年以上の生存が得られ、50% 生存は、6.86 年で肺癌治療を専門とする他施設に比べ勝るとも劣るものではない。36 例の内訳は、手術後 10 年生存の方が 5 例、9 年の方が 1 例、8 年の方が 3 例、7 年の方が 13 例、6 年の方が 9 例、5 年の方が 12 例である。これらの成績を見ても明らかであるが、手術ができなければその予後は極めて不良であり、早期に発見さえできれば原発性肺癌も治癒させることはできる。

肺癌以外にも、間質性肺炎・高齢者の肺炎など予後の悪い呼吸器疾患がある。これらの疾患の患者の方々にも、治癒をあるいは病態の鎮静化を目標に最善の医療努力を重ねてきたつもりである。治癒を期待しえないのが現状での実態であるとしても、これらの方々がわれわれの臨床に満足していただけたかを考えてみると、忸怩たるものがあることも否定することはできない。

研究の歩み (図-6)

1. 肺循環に関する研究

86 年からラットを実験動物とした肺循環の研究を始めた。61 年 9 月からは、Reeves 教授のご好意で hypoxia と肺循環の研究で世界的に有名な米国 Colorado 大学 cardiovascular pulmonary laboratory への医局員の留学が始まった。90 年には、肺高血圧を自然発症する F-H ラットを同大学から導入、91 年には 5,500 メートルの高地で飼育したのと同等の低酸素下にラットを飼育し、肺高血圧を発症させることができる hypobaric chamber を順天堂大学に備えた。蓮沼講師・岡助手を中心に同病態の生理学的・形態学的・薬理学的研究が展開し、さらに最近は瀬戸口助手が加わり分子生物学的研究が発展しつつある。図-7 の左は正常 SD ラットの肺血管造影、右は hypobaric chamber 内で 2 週間飼育した SD ラットの肺血管造影である。Chamber 内飼育ラットの肺血管は左の正常肺に比べ細く、末梢の枝も枯れ枝状に疎になり、肺血管が収縮していることを明らかに示唆している。

Figure 6. The geographic distribution of the 12 families with α_1 -AT deficiency reported in Japan. The numbers enclosed in circles indicate the families confirmed by gene analysis. For each family, the age at diagnosis of α_1 -AT deficiency (y = years old; m = months old), sex (M = male; F = female), and phenotype are indicated in order. The families with an inherited α_1 -AT *Siiyama* variant are enclosed by a box. Seven

α_1 -Antitrypsin-Deficient Variant *Siiyama* ($\text{Ser}^{53}[\text{TCC}]$ to $\text{Phe}^{53}[\text{TTC}]$) is Prevalent in Japan

Status of α_1 -Antitrypsin Deficiency in Japan

KUNIAKI SEYAMA, TOSHIHIRO NUKIWA, SANAE SOUMA, KAZUE SHIMIZU, and SHIRO KIRA

Department of Respiratory Medicine, School of Medicine, Juntendo University, Tokyo, Japan; and Department of Respiratory Medicine, Division of Cancer Control, Institute of Development, Aging, and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan

AM J RESPIR CRIT CARE MED 1995;152:2119-26.

図-9 わが国の α_1 -AT 欠損家系

図-8は、末梢の肺細動脈レベルでの組織像を比較したものであるが、左の正常肺に比べ高血圧ラットでは肺動脈壁の肥厚が明らかである。表-5はこのグループからの主な発表で、当初は米国留学中の論文が主であったが、最近では医局からも海外の一流誌に投稿されている。現在も留学は継続され、85年以来計5名の医局員が留学している。

2. 分子生物学を導入した研究

図-6に示したが、昭和62年、1987年からは、NIHのHeart, Lung and Blood InstituteのDr. Crystalの研究室への留学も始まった。88年1月貫和助教授が同研究室からmolecular biologyの知見を抱えて帰国、われわれに参加した。90年、私の赴任5年目にしてやっと共同生化学研究室の使

用が可能となった。瀬山助手は貫和助教授の指導の下に势力的に日本人の α_1 -AT欠損家系のDNA解析を行い、わが国に $\text{Ser}^{53}[\text{TCC}]$ が $\text{Phe}^{53}[\text{TTC}]$ にpoint mutationしている新しいDNA異常である*S. iiyama*が特異的に集積していることを初めて明らかにした(図-9)。大和田助手は、高校生の肺血栓塞栓症患者のDNA解析を高橋英気講師と行い、 $\text{Arg}^{169}[\text{CGG}]$ が $\text{Trp}^{169}[\text{TGG}]$ に置換しているProtein C Tochigiであることを明らかにし、臨床症状のない弟・母親、祖母にも同じmutationがあったことを報告した(図-10)。高橋講師は生化学第1の木南教授らのグループと共同して、喫煙により肺胞内マクロファージにカテプシンmRNAの発現が増強され、肺胞洗浄液中

Fig. 3. Pedigree of a family with protein C deficiency. The three generations (I-III) are indicated, as are individual members of each generation (1-n). The index case is indicated with an arrow. Both plasma protein C antigen (above the bar) and activity (below the bar) levels are shown below the symbols (squares are male family members, circles are female members). Each value is expressed as a percentage of the normal control. Patients with venous thrombosis are shown by asterisks. The presence of the protein C Tochigi gene is indicated by shading. Data from three aunts, a deceased uncle, and a maternal grandfather of the index case were not available.

Gene Analysis of Heterozygous Protein C Deficiency in a Patient with Pulmonary Arterial Thromboembolism^{1,2}

AKIHIKO OHWADA, HIDEKI TAKAHASHI, KAZUHIRO UCHIDA, TOSHIHIRO NUKIWA, and SHIRO KIRA

Introduction

Protein C is a precursor of a serine protease that exerts its anticoagulant activity by inactivating factors Va and VIIIa and stimulating fibrinolysis. Mature protein C consists of 155 amino acid residues of light chain (MW, 21,000) and 263 residues of heavy chain (MW, 41,000) (1, 2). The two glycopeptides are linked by a single disulfide bond (1). The mature protein is converted to an active form by cleavage of an N-terminal 12-amino-acid residue 'activation peptide' from the heavy chain (1-3) (figure 1). Homozygous protein C deficiency

SUMMARY A 16-yr-old male patient with heterozygous protein C deficiency developed acute pulmonary thromboembolism. The patient had low levels of plasma protein C antigen and activity (33 and 35% of normal, respectively). Analysis of the protein C gene by polymerase chain reaction (PCR) and direct sequencing revealed a nucleotide substitution (Arg¹³³ CCG→Trp¹³³ TGG) in exon VII. This mutation is identical with protein C Tochigi, and the substituted amino acid is located at the cleavage site of the activation peptide of protein C. The mutant sequence was also detected in the mRNA transcripts of protein C gene. These results suggest that the possible mechanism of plasma protein C reduction is impaired stability or susceptibility to protein degradation during intracellular processing or after secretion into plasma. As this is a third independent case of protein C Tochigi with thromboembolism, the mutation of Arg¹³³ (CGG) to Trp¹³³ (TGG) in the protein C gene may be a "hot spot" and a common type of genetic lesion in congenital protein C deficiency with thromboembolic complications.

AM REV RESPIR DIS 1992; 145:1491-1494

図-10 プロテインC欠損による肺血栓塞栓症での1家系調査

に同蛋白分解酵素の活性が高まっていることを明らかにした(図-11)。この事実は、 α 1-AT欠損症例の少ないわが国で喫煙と肺気腫発生の因果関係を考える上で一つの貴重な成績である。表-6にこのグループの主要な論文を一括して示しておく。最近では肺癌・肺高血圧への遺伝子治療への基礎的検討などが展開しつつある。Dr. CrystalはNYコーネル医学センターへ転任、現在も当教室との密接な関連が維持されている。

この他、Harvard、ロンドンのHammersmith Hospitalにも留学し、現在ボストンのMGH、シアトルのUniv. Washingtonにそれぞれ留学中である。

対外的な学術活動(図-12)

1. 国内における対外的活動

大学外での学術活動としては、昭和59年から62年、1987年まで、吉良は国立循環器センター委

託研究、血栓・塞栓性肺疾患の主任研究者として15施設からなる研究班を組織し、当科が事務局となつて、東京大学上田教授の1964年以来的わが国の肺血栓塞栓症の実態の調査、研究を行った。その成果をまとめて“肺血栓塞栓症——わが国における診断と治療の現状——”と題して報告書を刊行した。

同87年からは、厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班の班長を命ぜられ、やはり当科に事務局をおき、全国24施設からなる研究班を組織した。その主要研究項目の1つとして、1985年に公費負担が承認された在宅酸素療法の実態調査を92年まで5年に渡り実施し、わが国の本療法の実態を明らかにすると共に、慢性閉塞性肺疾患患者のみならず陳旧性肺結核でも本療法で予後が改善することを実証した。この成果を基に、難病医学研究財団・日本学術会議・経団連など多くの組織のご支援の基に93年9月、この有山記念館講堂で世界14カ国の関係研究者を招待して、在宅酸素療法の国際

Figure 4. mRNA expression of cathepsin L. The ratio of cathepsin L mRNA to β -actin mRNA for each individual is represented by a closed circle. The horizontal bars indicate the mean values for nonsmokers and smokers: 0.93 ± 0.07 and 2.75 ± 0.47 , respectively ($p < 0.005$).

Cathepsin L Activity Is Increased in Alveolar Macrophages and Bronchoalveolar Lavage Fluid of Smokers

HIDEKI TAKAHASHI, KAZUMI ISHIDOH, DAISUKE MUNO, AKIHIKO OHWADA, TOSHIHIRO NUKIWA, EIKI KOMINAMI, and SHIRO KIRA

Departments of Respiratory Disease and Biochemistry, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

Am Rev Respir Dis Vol 147, pp 1562-1568, 1993

Elastolytic enzymes derived from alveolar macrophages (AM) are considered to play an important role in the development of emphysema associated with cigarette smoking. In this study, the enzyme activity and mRNA expression of cathepsin L were quantitated in AM and bronchoalveolar lavage (BAL) fluid obtained from current smokers and compared with those from nonsmokers. Activity was measured with the synthetic substrate Z-Phe-Arg-MCA combined with a novel cathepsin B inhibitor, CA-074. We found that the specific activity of cathepsin L was significantly elevated in BAL cells from smokers ($7.1 \pm 0.7 \mu\text{mol/mg protein/h}$, mean $\pm$ SEM) compared with cells from nonsmokers (2.9 ± 0.3) ($p < 0.01$). The expression of cathepsin L mRNA in BAL cells as determined by dot-blot analysis was also higher in BAL cells from smokers, which was comparable to the increase in the enzyme activity. About 5 to 6% of the specific activity of cathepsin L in BAL cell lysates was detected in unconcentrated BAL fluid; specific activity was also

図-11 喫煙による肺胞マクロファージでのカテプシンL活性の増強

会議を開催、貴重な意見の交換を行った。本治療に深い関心を持つ多数の医師・看護婦・パラメディカルの方々が参加、有山記念館講堂は満員になる盛況であった。開会式には、お忙しい中を石井理事・学長の出席をいただき、歓迎の挨拶をいただいた。

同国際会議の内容を Excerpta Medica 社から単行本として発行、関係各国はもちろん、世界に広く配布した (図-13)。

同時に、もう一つのびまん性肺疾患研究班の班員としても、厚生省特定疾患調査研究に終始加入してきた。

92年からは、日本胸部疾患学会の会長に就任、94年4月に第34回総会を千葉幕張メッセで開催

した。

また、都内10公立病院合同の呼吸器臨床病理検討会を昭和60年から続け、今日まで月1回、総回数160回余の検討会を本学で実施してきた。

2. 国外に向けての対外的活動

海外に対する学術活動としては、1981年頃より日本胸部疾患学会理事会で提案され、準備が進められてきたが、85年に念願のアジア太平洋地区が一丸となって地域の呼吸器病学の交流、相互理解を深めることを目的とした Asian Pacific Society of Respiriology, APSR が結成され、その事務局長を勤めることになった。第1回大会を原沢道美会長のもとに85年に東京に、第2回を Alsagaff 会長のもとにインドネシアで、第3回を Tan 会長が

表 6 Chief Original Papers of Molecular Biological Studies

- 1) K. Seyama, T. Nukiwa *et al.*: Siiyama (Serine 53 (TCC) to Phenylalanine 53 (TTC)). J. Biol. Chem. **266** (19) : 12627~12632, 1991
- 2) Y. Setoguchi, S. Takahashi *et al.*: Detection of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I -Related Antibodies in Patients with Lymphocytic Interstitial Pneumonia. Am. Rev. Respir. Dis. **144** (6) : 1361~1365, 1991
- 3) A. Ohwada, H. Takahashi *et al.*: Gene Analysis of Heterozygous Protein C Deficiency in a Patient with Pulmonary Arterial Thromboembolism. Am. Rev. Respir. Dis. **145** (6) : 1491~1494, 1992
- 4) H. Takahashi, K. Ishidoh *et al.*: Cathepsin L activity is increased in alveolar macrophages and bronchoalveolar lavage fluid of smokers. Am. Rev. Respir. Dis. **147** : 1562~1568, 1993
- 5) K. Seyama, T. Nukiwa *et al.*: Amylase mRNA Transcripts in Normal Tissues and Neoplasms: The Implication on Different Expressions of Amylase Isogenes. J. Cancer Res Clin Oncol **120** : 213~220, 1994
- 6) A. Ohwada, H. Takahashi *et al.*: Biliary glycoprotein mRNA expression is increased in primary lung cancer, especially in squamous cell carcinoma. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., **11** : 214~220, 1994
- 8) A. Ohwada, H. Takahashi *et al.*: Effect of cigarette smoke on the mRNA and protein expression of carcinoembryonic antigen (CEA). Thorax. **50** : 651~657, 1995
- 9) K. Seyama, T. Nukiwa *et al.*: $\alpha 1$ -Antitrypsin-deficient variant Siiyama (Ser⁵³ [TCC] to Phe⁵³ [TTC]) is prevalent in Japan: status of $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency in Japan. Am. J. Respir. Crit. Care Med. **152** : 2119~2126, 1995
- 10) S. Homma, I. Nagaoka *et al.*: Localization of platelet-derived growth factor and insulin-like growth factor I in the fibrotic lung. Am. J. Respir. Crit. Care Med. **152** : 2084~2089, 1995
- 11) K. Seyama, S. Kira *et al.*: Genomic structure and PCR-SSCP analysis of human CD40 ligand gene. Hum. Genet. **97** : 180~185, 1996

図-12 順天堂大学呼吸器内科 10 年の歩み：その 3 対外的学術活動

図-13 慢性呼吸不全患者の在宅ケアの国際会議のプロ
シーディング

シンガポールで開催、現在、来る10月の北京でLuo会長の第4回大会の開催を準備中である。来る2,000年には、米国呼吸器病学会(ATS)・ヨーロッパ呼吸器病学会(ERS)とわれわれのAPSRとの合同で、イタリアのフィレンツェで初めての世界胸部疾患会議が開催されることになっている。

また、国際学会として最も重視される機関誌Respirologyの発行にEditor in Chiefとしてかか

わり、1996年3月その第1号が発行された。

さらにAmerican College of Chest Physiciansと連帯しているInternational Academy of Chest Physicians and Surgeonsの日本事務局が当教室にこの3月まで置かれ、その活動の便宜を図ってきた。

終わりに

医科大学の臨床講座では、診療・研究、そして学生教育と厳しいが3分野での貢献が求められる。3番目の学生教育についての医局員との努力の成果は表・グラフに示していないが、この分野でも医局員は最善の努力を尽くしてくれた。本年3月教務委員会が中心となり実施され、まとめられた学生アンケート調査には、その評価が明瞭に現れている。

以上が昭和60年、1985年以来のわれわれの医局員全員での歩みの軌跡である。この歩みは極めて充実していたといっても過言でないと思う。末尾になるが、心から私を支え、もり立て、このような仕事をするのを可能としてくれた医局の諸君、貫和東北大学教授をはじめとし、今は他施設に移って活躍しているかつての同僚、当科の研究助手・秘書の皆さん、そして順天堂大学の他科の皆様、職員の皆様に深甚な謝意を表する。