

びまん性肺疾患における 気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中液性因子の網羅的検討

長瀬 洋之 小島 康弘 大田 健*

【背景・目的】 侵襲的な外科的生検を行わずに、鑑別、病型分類、予後予測に有用な指標を確立することを目的とし、27種のBALF中液性因子を同時に測定した。【方法】 サルコイドーシス (Sar 群 22例)、特発性間質性肺炎 (COP画像パターン: IIPs-COP群 5例、その他: IIPs-non COP群 19例)、膠原病肺 (CVD-IP群 8例)のBALF中液性因子27種をLuminexシステムを用いて測定した。【結果】 MCP-1, MIP-1, VEGF濃度に群間で有意差を認めた。MCP-1 (平均pg/ml)は、IIPs-COP (328.5), IIPs-non COP (242.4), CVD-IP (95.3)で高値、Sar (13.9)で低値であった。IL-1raはIIPs-COP (43.9)で低値、IIPs-non COP (136.3), CVD-IP (194.4)で高値、Sar (37.4)で低値であった。VEGFはIIPs-COP (131.0)で高値、IIPs-non COP (29.0), CVD-IP (27.3)で低値、Sar (80.1)で高値であり、群間で特徴が分かれた。MCP-1/VEGF比は、cut off 0.9未満で、Sarを感度95.5%、特異度96.7%で鑑別できた。また、MCP-1/IL-1ra比は、cut off 1.8未満で、蜂巢肺を有するIIPs-non COP 4例をIIPs-COP 5例から鑑別できた。IIPs全体では、MCP-1/IL-1ra<1.8では2/5例が予後不良に対し、>1.8では3/15例のみが予後不良であった。【結論】 MCP-1, IL-1ra, VEGFの同時測定は、疾患鑑別や予後予測に有用であることが示唆された。

Comprehensive Analysis of Cytokines and Chemokines in Bronchoalveolar lavage Fluids of Interstitial Lung Diseases

Hiroyuki Nagase, Yasuhiro Kojima, Ken Ohta

Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan

【Background and Methods】 To establish useful markers for the differential diagnosis and prediction of prognosis of interstitial lung diseases, we simultaneously analyzed the levels of 27 cytokines and chemokines in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) by Luminex[®] system. The diagnoses of patients were sarcoidosis (Sar: n=22), interstitial pneumonia with collagen vascular diseases (CVD-IP: n=8), and idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) including cryptogenic organizing pneumonia (IIPs-COP: n=5) and other IIPs (IIPs-non COP: n=19).

【Results】 Significant differences between groups were observed in the levels of MCP-1, MIP-1, VEGF concentration in BALF. The concentrations of MCP-1 (mean pg/ml) were higher in IIPs-COP (328.5), IIPs-non COP (242.4), and CVD-IP (95.3) as compared with Sar (13.9). The levels of IL-1ra were higher in IIPs-non COP (136.3) and CVD-IP (194.4) than in IIPs-COP (43.9) and Sar (37.4). In contrast, the levels of VEGF were higher in IIPs-COP (131.0) and Sar (80.1) as compared with IIPs-non COP (29.0) and CVD-IP (27.3). As the levels of MCP-1 were higher in IIPs-non COP than in Sar, and inversely, the levels of VEGF were higher in Sar, we analyzed the ratio of MCP-1/VEGF. The ratio of MCP-1/VEGF at cut off point 0.9 could distinguish Sar from all other diseases with 95.5% sensitivity and 96.7% specificity. Furthermore, the ratio of MCP-1/IL-1ra at cut off point 1.8 could distinguish IIPs-non COP with honeycomb lung (n=4) from IIPs-COP (n=5). Among all IIPs, 2 out of 5 patients with the ratio of MCP-1/IL-1ra<1.8 showed poor prognosis, in contrast, only 3 out of 15 patients with the ratio >1.8 showed poor prognosis.

【Conclusions】 The simultaneous analysis of the levels of MCP-1, IL-1ra, VEGF in BALF might be useful for the differential diagnosis and prediction of prognosis of interstitial lung diseases.

目的・背景

びまん性肺疾患の診断は、気管支鏡検査による肺生検や、気管支肺胞洗浄で総合的に行われているが、特発性肺線維症 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis: IPF) 以外の特発性間質性肺炎 (Idiopathic Interstitial Pneumonias: IIPs) では、侵襲的な外科的肺生検を要する場面が多い。本研究では、侵襲的な外科的生検を行わずに、気管支肺胞洗浄液中のサイトカイン・ケモカイン・成長因子を網羅的に解析することにより、診断、病型分類、予後予測に有用な指標を確立することを目的とした。具体的には、サルコイドーシス、IIPs、膠原病肺において、27種のBALF中液性因子を同時に測定し、診断、病型、予後との関連を検討した。

方法

対象

帝京大学医学部附属病院において、診断目的で気管支肺胞洗浄 (BAL) を含む気管支鏡検査を施行された症例を対象とした。ステロイド全身投与例は除外した。BALF細胞分画を表1に示す。

・サルコイドーシスは、日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会によるサルコイドーシスの診断基準に基づいて診断した。サルコイドーシス (Sar群) 22例のうち、12例が組織診断群、10例が臨床診断群に属した。

・膠原病に伴う間質性肺炎 (膠原病肺: CVD-IP群) は、気管支鏡検査時に膠原病と診断されており、びまん性の陰影を呈した症例とした。膠原病肺8例の内訳は、全身性硬化症 (SSc)、慢性関節リウマチ各3例、皮膚筋炎、シェーグレン症候群各1例であった。

・特発性間質性肺炎 (IIPs) は、特発性間質性肺炎診断と治療の手引きに基づき、原因の明らかなびまん性肺疾患を除外した症例とした。外科的肺生検は1例のみで、他は経気管支肺生検が行われた。IIPs 24例のうち、気管支透亮像を伴う濃い浸潤影を呈した5例は、特発性器質化肺炎 (Cryptogenic Organizing Pneumonia: COP) 画像パターン群 (IIPs-COP群) とし、他を IIPs-non COP群とした。IIPs-non COP群のうち、明らかな蜂巣肺を有し、特発性肺線維症 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis: IPF) の臨床診断基準を満たす4例は、Honeycomb (+) 群 (H (+) 群) とした。蜂巣肺所見を認めず、すりガラス陰影を主体とした陰影を呈した15例は、H (-) 群とした。

液性因子の測定

気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中のサイトカイン・ケモカイン濃度は、Human Cytokine 27-Plex Panel Kit (BIO-RAD, Hercules, USA) を用い、蛍光マイクロビーズアレイシステムである Luminex® (Hitachi, Tokyo) で測定し、27種類のターゲットの濃度を測定した (表2)。各ターゲットに対する特異的二次抗体には、ターゲット毎に異なる蛍光強度で標識された27種類のビーズが結合しており、ビオチン結合特異的二次抗体、ストレプトアビジン-PE でターゲットの濃度を検出した。すなわち、50 μ l のBALF原液をビーズ結合一次抗体と30分反応させ、洗浄後二次抗体と30分反応、さらに洗浄後、ストレプトアビジン-PEと10分反応させ、Luminex®で測定した。

統計

データは平均値 \pm 標準誤差で示す。One-factor ANOVAで有意差を認めた場合、Fisher's PLSDで群間比較を行った。

表1 BALF中の細胞分画

	n	Total Cell ($\times 10^5$ /ml)	Macrophage (%)	Neutrophils (%)	Lymphocytes (%)	Eosinophils (%)
Sarcoidosis	22	3.2 \pm 1.2	57.8 \pm 4.4	2.8 \pm 1.0	39.0 \pm 4.2	0.5 \pm 0.1
CVD-IP	8	1.7 \pm 0.7	67.2 \pm 10.5	7.6 \pm 3.7	21.9 \pm 8.3	3.4 \pm 1.6
IIPs-COP	5	3.1 \pm 2.5	50.2 \pm 7.3	7.5 \pm 2.6	35.0 \pm 5.3	7.3 \pm 3.4*
IIPs-non COP	17	2.4 \pm 0.4	56.2 \pm 6.8	9.5 \pm 5.1	27.6 \pm 5.6	6.5 \pm 2.0**

データは平均値 \pm SEMで示す。* p <0.05, ** p <0.01 vs Sarcoidosis.

帝京大学内科学講座呼吸器・アレルギー学

* 研究協力者

表2 BALF 中液性因子の濃度

		Total (n=54)		CVD-IP (n=8)				IIPs-COP (n=5)				IIPs-non COP (n=19)				Sar (n=22)			
		Positivity n	%	Mean±SEM pg/ml	Median pg/ml	Positivity n	%	Mean±SEM pg/ml	Median pg/ml	Positivity n	%	Mean±SEM pg/ml	Median pg/ml	Positivity n	%	Mean±SEM pg/ml	Median pg/ml	Positivity n	%
Inflammatory Cytokine	IL-1β	2	4	0.0±0.0	0.0	0	0	0.8±0.8	0.0	1	20	1.0±1.0	0.0	1	5	0.0±0.0	0.0	0	0
	IL-1ra	54	100	194.4±99.5	54.1	8	100	43.9±17.2	25.5	5	100	136.3±41.1	76.1	19	100	37.4±12.4	11.6	22	100
	IL-6	11	20	71.4±65.9	0.0	3	38	67.4±54.7	14.4	3	60	3.6±3.0	0.0	4	21	0.1±0.1	0.0	1	5
	IL-7	1	2	0.0±0.0	0.0	0	0	6.4±6.4	0.0	1	20	0.0±0.0	0.0	0	0	0.0±0.0	0.0	0	0
	IL-17	5	9	0.8±0.8	0.0	1	13	4.6±4.6	0.0	1	20	0.5±0.3	0.0	2	11	0.1±0.1	0.0	1	5
	TNF-α	3	6	0.0±0.0	0.0	0	0	12.5±12.5	0.0	1	20	0.0±0.0	0.0	0	0	0.5±0.4	0.0	2	9
Th1	IL-2	1	2	0.0±0.0	0.0	0	0	19.6±19.6	0.0	1	20	0.0±0.0	0.0	0	0	0.0±0.0	0.0	0	0
	IL-12*	38	70	1.1±0.5	0.4	5	63	37.0±35.1	0.5	5	100	1.3±0.3	0.5	14	74	0.6±0.2	0.5	14	64
	IL-15	1	2	0.0±0.0	0.0	0	0	2.3±2.3	0.0	1	20	0.0±0.0	0.0	0	0	0.0±0.0	0.0	0	0
	IFN-γ	5	9	5.4±4.0	0.0	2	25	41.3±41.3	0.0	1	20	0.0±0.0	0.0	0	0	3.0±2.6	0.0	2	9
Th2	IL-4	10	19	0.2±0.1	0.0	2	25	0.9±0.7	0.2	4	80	0.1±0.0	0.0	2	11	0.1±0.1	0.0	2	9
	IL-5**	44	81	1.2±0.4	1.3	5	63	6.3±4.0	2.3	5	100	1.4±0.2	1.4	14	74	1.8±0.2	2.2	20	91
	IL-9	15	28	17.8±15.7	1.7	4	50	2178.1±2176.4	2.3	3	60	1.6±0.6	0.0	7	37	0.1±0.1	0.0	1	5
	IL-13	12	22	0.1±0.1	0.0	1	13	1.6±1.5	0.0	2	40	0.1±0.0	0.0	5	26	0.2±0.1	0.0	4	18
Treg	IL-10**	41	76	0.3±0.2	0.2	5	63	5.2±3.9	1.3	5	100	0.5±0.1	0.1	11	58	0.7±0.1	1.2	20	91
Growth Factor	G-CSF	18	33	25.6±14.8	3.1	4	50	32.7±24.1	0.0	2	40	5.1±1.8	0.0	7	37	4.2±2.3	0.0	5	23
	GM-CSF	39	72	8.9±3.0	9.2	5	63	26.0±19.0	2.7	4	80	10.6±2.6	8.8	11	58	16.5±3.4	12.3	19	86
	VEGF**	51	94	27.3±7.7	25.7	7	88	131.0±46.1	129.7	5	100	29.0±6.8	17.4	17	89	80.1±12.9	87.7	22	100
	FGF basic	3	6	0.0±0.0	0.0	0	0	3.6±3.6	0.0	1	20	0.2±0.2	0.0	1	5	0.3±0.3	0.0	1	5
	PDGF bb	19	35	2.3±1.7	0.0	3	38	2.8±1.9	0.0	2	40	1.6±0.5	0.0	8	42	1.2±0.6	0.0	6	27
CC Chemokine	MCP-1**	47	87	95.3±44.0	55.3	7	88	328.5±111.2	233.3	5	100	242.4±74.6	147.5	18	95	13.9±3.7	7.9	17	77
	Eotaxin**	43	80	5.7±1.9	4.0	8	100	19.0±13.4	5.5	4	80	3.1±0.9	2.1	15	79	2.1±0.5	1.5	16	73
	RANTES	48	89	8.4±4.2	1.5	5	63	77.0±52.3	13.2	5	100	44.8±27.3	5.8	19	100	7.9±2.9	3.0	19	86
	MIP-1α	21	39	1.0±0.4	0.7	4	50	3.6±1.7	2.8	3	60	1.3±0.7	0.0	6	32	0.7±0.2	0.0	8	36
	MIP-1β*	52	96	24.8±6.3	21.9	8	100	45.8±15.2	39.3	5	100	35.4±7.2	26.7	18	95	14.9±3.0	11.2	21	95
CXC Chemokine	IL-8	54	100	41.8±9.0	29.0	8	100	135.4±98.4	37.7	5	100	93.9±32.3	52.7	19	100	27.3±6.2	16.5	22	100
	IP-10	52	96	3062.0±1240.4	2.805.3	8	100	2876.8±751.2	2.074.3	5	100	1610.3±296.3	1,430.0	18	95	1346.2±499.1	530.1	21	95

陽性率が50%以上であった分子について有意差検定を行った。One-Factor ANOVAで群間に有意差あり (*p<0.05, **p<0.01)。

結果

BALF 中液性因子 27 種の測定結果を表 2 に示す。測定したサイトカイン・成長因子 20 種のうち、陽性率が 70% 以上であったものは、IL-1receptor antagonist (IL-1ra), IL-12, IL-5, IL-10, GM-CSF, VEGF の 6 種であった。一方ケモカインは 7 種のうち、MCP-1, Eotaxin, RANTES, MIP-1β, IL-8, IP10 の 6 種で陽性率が 70% 以上であった。

炎症性サイトカインの中では、IL-1ra は群間有意差に達しなかったが (p=0.054), 全症例で測定可能であり、CVD-IP, IIPs-non COP 群で高値, IIPs-COP, Sar 群で低値であった (図 1)。IL-6 も群間有意差に達しなかったが (p=0.070), Sar 群で陽性率が低かった。IL-1β や TNF-α の陽性率は低かった。

Th1/Th2/Treg サイトカインの中では、IL-12, IL-5, IL-10 で群間有意差を認め、IIPs-COP 群は、他の 3 群に比較して有意に高値であったが (p<0.01), 測定濃度は低値であった。

成長因子の中では、VEGF の群間有意差を認めた。IIPs-COP 群, Sar 群で CVD-IP, IIPs-non COP 群に比較して有意に高値であった (図 1)。

ケモカインの中では、MCP-1 (図 1), MIP-1β の群間有意差を認め、IIPs-COP 群, IIPs-non COP 群では Sar 群に比較して有意に高値であった。IL-8 は

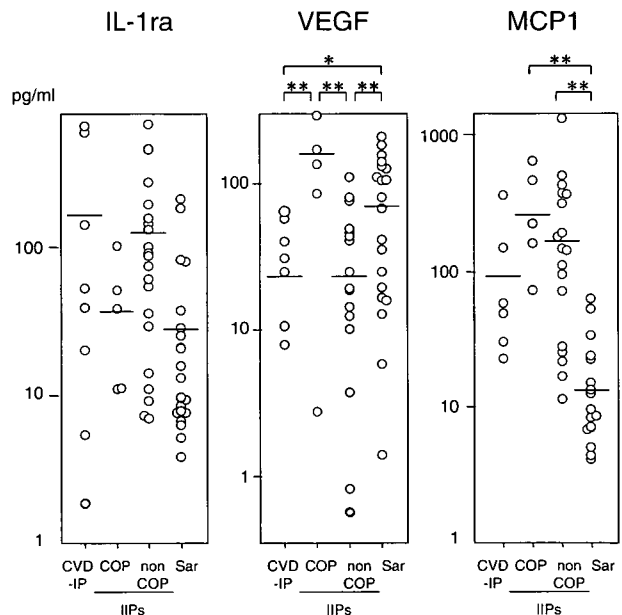


図 1 BALF 中液性因子濃度 *p<0.05, **p<0.01。

群間有意差には達しなかったが (p=0.098), IIPs-COP 群で高値であった。Eotaxin は群間有意差を認め、IIPs-COP 群で他群と比較して有意に高値であった。IP10 は高濃度で検出されたが、群間有意差を認めなかった。

群間をさらに鋭敏に分離する指標を確立する目的で、各分子の発現比を検討した (図 2)。ここで

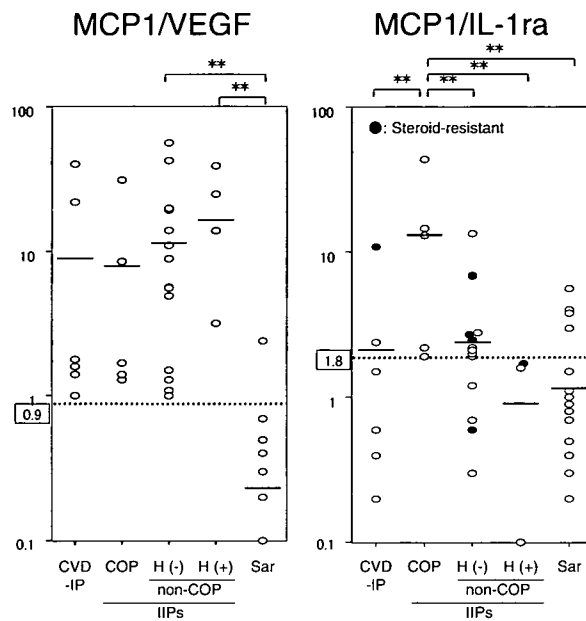


図2 BALF中液性因子の濃度比
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

は、IIPs-non COP群を、さらに非蜂巣肺群(H(-), $n=15$)と蜂巣肺群(H(+), $n=4$)に分離して検討した。まず、MCP-1はIIPsで高値、Sar群で低値であり、VEGFは逆にSar群で高値を示したため、MCP-1/VEGF比を検討したところ、cut off 0.9未満で、Sarを感度95.5%、特異度96.7%で鑑別できた(図2)。また、IIPsの中で、病型の違いを反映する指標を探索した。MCP-1はIIPs-COP群でIIPs-non COP群より高値である一方、IL-1raは逆の傾向を示した(図1)。そこで、MCP-1/IL-1ra比を検討すると、cut off 1.8未満で、蜂巣肺を有するH(+)
4例をCOP 5例から鑑別できた(図2)。また、追跡可能であったIIPsの20例のうち、MCP-1/IL-1ra <1.8 では2/5例が予後不良に対し、 >1.8 では3/15例のみが予後不良であった。MCP-1/IL-1ra比は、予後不良群では 0.4 ± 0.1 、無治療安定群では 1.6 ± 1.1 、ステロイド反応良好群では 5.6 ± 3.5 と高値傾向をとった。

考 察

今回の網羅的なBALF中液性因子の検討において、MCP-1、MIP-1 β 、IL-1raはIIPs-non COP群で有意に高値をとる一方、VEGFについては、Sar群で有意に高値をとった。これらの相反する結果か

ら、MCP-1/VEGFの比をとると、cut off値0.9で両疾患を鑑別できた(図2)。また、IIPsの中で、COPと非COPを比較すると、MCP-1はCOP群で高値をとる一方で、IL-1raは非COP群で高値をとることから、MCP-1/IL-1ra比をとると、cut off値1.8でCOP群と蜂巣肺群を鑑別でき(図2)、予後とも関連する可能性が示唆された。

MCP-1の肺線維症病態への関与を示唆する報告は多い。BALF中のMCP-1はIPFにおいて上昇し、肺拡散能と相関していること¹⁾、IPF、NSIPではサルコイドーシスより高値をとること^{2,3)}、COPではUIPより高値をとること⁴⁾、SScに伴う肺病変でも上昇しているが、IPFより低値であること⁵⁾などが報告されており、文献的にはCOP>IPF(UIP)、NSIP>CVD-IP、サルコイドーシスとなることが示唆されているが、今回の検討でも全く同様の傾向が得られた(図1)。MIP-1 β もIPFのBALFで増加していること¹⁾が報告されている。

IL-1raはIL-1の受容体結合を競合的に阻害し、*in vivo*では炎症を抑制する可能性が報告されている。しかしながら、IPFのBALFで上昇していること⁶⁾、間質性肺疾患患者由来の肺胞マクロファージからの放出が亢進していること⁷⁾が報告されており、病態形成に直接関連するよりは、何らかのフィードバックの結果上昇している可能性も示唆されている。また、肺胞マクロファージから放出されるIL-1ra/IL-1 β 比がIPFで低く、不均衡が存在する可能性があることも報告されている⁸⁾。

一方、VEGFは健常人に比較して、サルコイドーシスやIPF症例でむしろ低下することが報告されており⁹⁾、肺疾患ではVEGF産生細胞である上皮細胞が損傷され、産生障害を生じた結果をみている可能性や、肺局所のプロテアーゼによる分解の可能性が推定されている。その報告では、有意差を認めないものの、IPFではサルコイドーシスより低値をとっており⁹⁾、今回の検討結果と一致する傾向であった。

COPはステロイド反応性の良好な予後良好な疾患として位置づけられている。今回の検討では、IIPs-non COPとサルコイドーシスの間にはIL-1ra、MCP-1、VEGFにおいて差異が認められたが、COPはIL-1ra、VEGFについてはサルコイドーシスに近く、MCP-1についてはIIPs-non COPに近い傾向が認

められ、IIPsの中でも、COPの病態が異なることが想定された。また、MCP-1はCOPの方がIIPs-non COPより高値傾向を示し、既報とも一致することから⁴⁾、線維化病態と直接関連しないが、一方、IL-1raはIIPs-non COPでCOPより高値であり、線維化病態と直接関連する指標である可能性が示唆された(図1)。VEGFは特異なプロファイルを示し、IIPs-non COPやCVD-IPで低下しており、線維化病態と逆相関する指標である可能性も示唆された(図1)。今回、傾向が逆転した分子の比をとることで、鑑別の精度向上や、局所の血管透過性等の影響を排除できる可能性を想定した。MCP-1/VEGFはIIPsとサルコイドーシスを明瞭に鑑別できた。また、MCP-1/IL-1raはCOPと蜂巣肺を有するIIPs-H(+)を鑑別できたが、興味深いことに、蜂巣肺を有さず臨床的にNSIPと考えられるIIPs-H(-)群は、COPとIIPs-H(+)の間に広く分布した。このことから、臨床的にNSIPを疑った症例では、外科的生検を行わなくとも、MCP-1/IL-1raが、COPあるいはIPFへの偏倚傾向を把握し、線維化やステロイド反応性を予測する因子として有用である可能性が考えられた。

結 語

BALF中のMCP-1、IL-1ra、VEGFの同時測定がびまん性肺疾患の鑑別、病型分類、予後予測に有用であることが示唆された。今後は、これらの特徴の背景にある生物学的な意義の検証が必要と考えられる。

参考文献

- 1) Capelli A, Di Stefano A, Gnemmi I, Donner CF. CCR5 expression and CC chemokine levels in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2005; 25:701-7.
- 2) Car BD, Meloni F, Luisetti M, Semenzato G, Gialdroni-Grassi G, Walz A. Elevated IL-8 and MCP-1 in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 655-9.
- 3) Yoshioka S, Mukae H, Sugiyama K, Kakugawa T, Sakamoto N, Nakayama S, *et al.* High-BAL fluid concentrations of RANTES in nonspecific interstitial pneumonia compared with usual interstitial pneumonia. *Respir Med* 2004; 98: 945-51.
- 4) Forlani S, Ratta L, Bulgheroni A, Cascina A, Paschetto E, Cervio G, *et al.* Cytokine profile of broncho-alveolar lavage in BOOP and UIP. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19: 47-53.
- 5) Meloni F, Caporali R, Marone Bianco A, Paschetto E, Morosini M, Fietta AM, *et al.* BAL cytokine profile in different interstitial lung diseases: a focus on systemic sclerosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 111-8.
- 6) Smith DR, Kunkel SL, Standiford TJ, Rolfe MW, Lynch JP, 3rd, Arenberg DA, *et al.* Increased interleukin-1 receptor antagonist in idiopathic pulmonary fibrosis. A compartmental analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1965-73.
- 7) Janson RW, King TE, Jr., Hance KR, Arend WP. Enhanced production of IL-1 receptor antagonist by alveolar macrophages from patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:495-503.
- 8) Mikuniya T, Nagai S, Shimoji T, Takeuchi M, Morita K, Mio T, *et al.* Quantitative evaluation of the IL-1 beta and IL-1 receptor antagonist obtained from BALF macrophages in patients with interstitial lung diseases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14: 39-45.
- 9) Koyama S, Sato E, Haniuda M, Numanami H, Nagai S, Izumi T. Decreased level of vascular endothelial growth factor in bronchoalveolar lavage fluid of normal smokers and patients with pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 382-5.

抗がん剤による薬剤性肺障害の臨床検討

武政 聡浩 篠浦 綾 石井 芳樹*

抗がん剤による肺障害発症頻度は限られており、臨床的背景因子に関しても充分には解明されていない。そこで、今回我々の経験した抗がん剤による薬剤性肺障害について臨床的背景因子を検討した。対象は、gefitinibを除く抗がん剤による薬剤性肺障害16症例を対象とした。gemcitabineを使用していた1例(6.3%)が治療に反応せずに呼吸不全で死亡したが、残り15例は推定原因薬剤の中止と必要によりステロイド治療などを加えることで改善した。胸部CT画像パターンや広がり、および血清KL-6値は、予後との間に直接的な関係を認めなかった。抗がん剤による薬剤性肺炎は治療に反応するものが多いが、時に治療抵抗性で予後が悪くなる症例が認められた。

Clinical Features and Outcome of Patients with Anticancer Chemotherapy-induced Pulmonary Toxicity

Akihiro Takemasa, Aya Shinoura, Yoshiki Ishii

Department of Pulmonary Medicine and Clinical Immunology, Dokkyo Medical University School of Medicine

Interstitial pneumonitis has been described infrequently following administration of anticancer chemotherapeutic agents. Clinical severity and assessment for prognosis, however, may be especially challenging. In this report, we have tried to highlight the risk and characteristics of pulmonary toxicity induced by anticancer drugs, excluding gefitinib. Sixteen cases were reviewed in this report. One patient out of 16 died from interstitial pneumonitis (mortality rate was 6.3%), in which gemcitabine was administered. Other patients were ameliorated by early withdrawal of the offending drug, if necessary, with steroid therapy. Prognosis was not directly correlated with radiographic patterns of pneumonitis estimated by computed tomography (CT) and the serum marker KL-6 value.

Although the usual outcome is curable, it sometimes has a bad prognosis despite steroid treatment.

目 的

抗がん剤による肺障害発症要因には、①薬剤作用機序（細胞障害性機序，免疫系細胞賦活化機序），②がん治療に伴う薬剤の併用や放射線療法の併用，③患者側の因子（年齢，喫煙，既存肺疾患の有無など）などが挙げられている。しかし，実際の肺障害発症頻度は限られており，臨床的背景因子についても充分には解明されていない。そこで，今回我々の経験した抗がん剤による薬剤性肺障害について臨床的背景因子を検討した。

対 象

2002年から2007年にかけて gefitinib を除く抗がん剤による薬剤性肺障害 16 症例を対象とした。

結 果

対象の年齢は 65.6±11.9 歳（31～80 歳，中央値 68 歳），男性 13 例，女性 3 例であった。抗がん剤の対象疾患は，原発性肺癌 9 例（56.2%），泌尿器系腫瘍 5 例（31.2%），皮膚癌 1 例（6.3%），膵癌 1 例（6.3%）であった。

推定原因薬剤は，paclitaxel (PTX) 5 例（31.2%），gemcitabine (GEM) 4 例（25.0%），docetaxel (DOC) 2 例（12.5%），bleomycin (BLM) 2 例（12.5%），peplomycin (PEP) 2 例（12.5%），amrubicin (AMR) 1（6.3%）例であった（表 1）。

間質性肺炎（interstitial pneumonitis: IP）を含めた薬剤性肺障害の危険因子に関しては，表 2 に示すとおりである。胸部への放射線照射を 4ヶ月前，8ヶ

表 1 推定原因薬剤

薬剤	症例数	コース（総投与量）	ライン
PTX	5例(31.2%)	2-5	1-3
GEM	4例(25.0%)	2-4	1
DOC	2例(12.5%)	1	1
BLM	2例(12.5%)	3 (270mg)	1
PEP	2例(12.5%)	1(40mg), 4(120mg)	1-2
AMR	1例(6.3%)	7	3

獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科

* 研究協力者

表 2 薬剤性肺炎の危険因子と予後

①年齢	60歳以上	11/16 (68.8%)
②喫煙	喫煙歴あり	12/16 (75%) 死亡1例
	喫煙歴なし	4/16 (25%)
③間質性肺炎病変合併	5/16 (31.3%)	死亡1例
④胸部への放射線照射	4, 8, 9カ月前施行	3/16 (18.8%) 死亡例なし
	(3例ともPTX使用例)	
⑤G-CSFの使用	4/16 (25.0%)	死亡1例
⑥予後	改善例	15/16 (93.3%)
	死亡例	1/16 (6.3%)
	GEM使用例、65歳、喫煙歴あり、間質性肺炎合併あり、胸部放射線照射歴なし、G-CSF使用あり	

月前，9ヶ月前に施行した3例のPTX使用例で薬剤性肺障害を発症していたが，死亡例は認めなかった。

予後はおおむね良好で，自然寛解例も含めて改善例は 15/16 (93.7%)，死亡例は 1/16 (6.3%) であった。死亡例は GEM 使用例で，65 歳，喫煙歴あり，IP 合併あり，G-CSF 使用があるなどの危険因子をもっていた（表 2）。

胸部 CT 画像を DAD (diffuse alveolar damage) 型，COP/EP (cryptogenic organizing pneumonia / eosinophilic pneumonia) 型，HP (hypersensitivity pneumonitis) 型，および CIP / NSIP (chronic interstitial pneumonia / nonspecific interstitial pneumonia) 型の 4 型に分類してみると，DAD 型 8 例 (50.0%)，COP/EP 型 6 例 (37.4%)，HP 型 1 例 (6.3%) および CIP/NSIP 型 1 例 (6.3%) であった（表 3）。

KL-6/SP-D 値と胸部 CT 画像型の関連性を検討してみると，COP/EP 型と比較して KL-6 は DAD 型で値が高い傾向があった（図 1）。ただし，両群間に有意差を認めず，死亡例では経過中に KL-6 の上昇を認めなかった。

胸部 CT 画像パターンや広がりや治療方法の間にも直接的な関係は見出しにくい（表 4）。

従来から報告されている危険因子を，①年齢 60 歳以上，②喫煙，③間質性肺病変の存在，④胸部への放射線照射，⑤ G-CSF の使用，⑥ DAD 型肺陰影の出現，⑦両側びまん性発症，⑧男性などとして予後との関係を検討してみた。すると，死亡例では 8 因子中 7 因子が該当し最も多かった。改

表 3 薬剤性肺炎の胸部 CT 画像型

型 (パターン)	片側 5 (31.3)	両側 11 (68.7)		
		上葉優位 1 (6.3)	下葉優位 5 (31.2)	びまん性 5 (31.2)
DAD 8例 (50.0%)	PTX 3		AMR 1	PTX 1
			GEM 2	GEM 1(死亡)
COP/EP 6例 (37.4%)	BLM 1	GEM 1	PEP 1	PTX 1
	DOC 1		BLM 1	
HP 1例 (6.3%)				PEP 1
CIP/NSIP 1例 (6.3%)				DOC 1

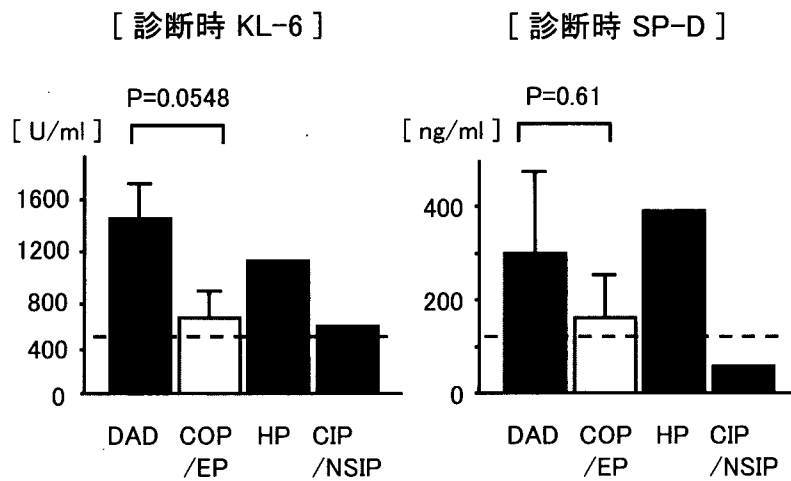


図 1 診断時 KL-6/SP-D 値と胸部 CT 画像パターン

表 4 治療法

自然軽快例	2例 (12.5%)	PEP (120mg) BLM (270mg)	OP 1例 OP 1例	両側下葉優位 両側下葉優位
PSL 内服	4例 (25.0%)	PTX BLM (270mg)	DAD 3例 OP 1例	片側全肺野性 2例 両側びまん性 1例 片側下葉
mPSL pulse	9例 (56.2%)	GEM 3例 PTX 2例 DOC 2例 AMR 1例 PEP 1例	DAD 2例 OP/EP 1例 DAD 1例 OP 1例 COP/EP 1例 CIP/NSIP 1例 DAD HP like	両側下葉優位 両側上葉優位 両側びまん性 両側下葉優位 片側全肺野性 両属びまん性 両側下葉 両側びまん性
mPSL+CPA	1例 (6.3%) 死亡例	GEM 1例	DAD	両側びまん性

善例では2例(12.5%)が6因子該当, 3例(18.8%)が5因子該当, 3例(18.8%)が4因子該当, 1例(6.3%)が3因子該当, 2例(12.5%)が2因子該当, 3例(18.8%)が1因子のみの該当だった。

考 察

胸部放射線療法に関連する肺炎の発症に抗がん剤が影響する可能性があるが^{1,2)}, 他の抗がん剤に比較してPTXで頻度が大きいという事実はない^{1,2)}。しかし今回の検討では, PTXが原因と考えられた薬剤性肺炎5例において3例が胸部放射線照射後に発症していた。この事実からは, 放射線照射後にPTXを使用することは決して安全とは言えないことが示唆された。

CT画像パターン分類が各種薬剤性肺障害の予後を反映しているとする報告がある^{3,4)}。各種CT画像パターンの中でDAD型は予後不良で, その他は予後良好とされる。しかし, 今回の検討では改善率が93.7%であり, 死亡例が1例に限られていた。このため, DAD型の死亡率も1/8(12.5%)にとどまった。

IPの合併する患者に薬剤性肺障害は発症しやすく⁵⁾, 薬剤によりIPの急性増悪が誘起される可能性がある。今回の症例におけるIP合併率も5/16(31.3%)とgefitinibで薬剤性肺障害を発症したときのIP合併率(52.2%)と比較して有意差を認めなかった($p=0.448$)。

どの画像タイプが発症しても, 残存正常肺が少ない症例では予後不良とされる^{3,4)}。今回の死亡例を両側びまん性発症の中で検討してみると死亡率1/5(20%)であった。

胸部CT画像パターンや広がりや予後と一定の関連を示すものの, 絶対的な予後決定因子とはいえず、さまざまな予後決定因子の一つと考えられた。

Ohnishiらは⁶⁾, KL-6はDAD型やCIP型で陽性例が多く, COP/EP型やHP型では陽性例はなかったと報告している。またここでは, KL-6陽性例の中から3割以上が死亡し, KL-6陰性例からの死亡者はなかったとしている。ただし, この報告では抗がん剤使用例は30例中7例にとどまり, その他の例は抗生物質や非ステロイド性消炎鎮痛薬など

が占めている⁶⁾。今回の抗がん剤による薬剤性肺炎における検討では, COP/EP型と比較してKL-6はDAD型で値が高い傾向はみられた。しかし, 統計学的有意差は認めず, 死亡例の経過中にはKL-6の上昇を認めなかった。このことから, 今回の検討ではKL-6の値と予後との間には直接的な関係を認めないと考えられた。

薬剤性肺障害にはさまざまな危険因子や増悪因子が知られている。①年齢^{7,8)}(明確な規定はないがここでは60歳以上とする⁸⁾), ②喫煙^{5,7)}, ③間質性肺病変の存在⁵⁾, ④胸部への放射線照射^{7,9)}, ⑤G-CSFの使用¹⁰⁾, ⑥DAD型肺陰影の出現⁴⁾, ⑦両側びまん性発症^{3,4)}および⑧男性⁵⁾を危険因子として予後との関係を検討してみた。すると, 死亡例では最も多くの危険因子が該当していた。この点に関しては, さらに症例を重ねて予後と危険因子との関係を検討する必要がある。

結 論

抗がん剤による薬剤性肺炎は治療に反応するものが多いが, 発症に関する危険因子を多く持つことで予後が悪くなる可能性が考えられた。

参考文献

- 1) Mehta V: Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 63: 5-24, 2005.
- 2) Sekine I, Sumi M, Ito Y, Kato T, Fujisaka Y, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T: Phase I Study of Cisplatin Analogue Nedaplatin, Paclitaxel, and Thoracic Radiotherapy for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 37; 175-180, 2007.
- 3) Sakai F, Noma S, Kurihara Y, Yamada H, Azuma A, Kudoh S, Ichikawa Y: Leflunomide-related lung injury in patients with rheumatoid arthritis: imaging features. *Mod Rheumatol* 15: 173-9, 2005.
- 4) Ohnishi K, Sakai F, Kudoh S, Ohno R: Twenty-seven cases of drug-induced interstitial lung disease associated with imatinib mesylate. *Leukemia* 20:

- 1162-4, 2006.
- 5) Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, Takeda K, Tamura K, Seto T, Ariyoshi Y, Fukuoka M: Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 24: 2549-56, 2006.
 - 6) Ohnishi H, Yokoyama A, Yasuhara Y, Watanabe A, Naka T, Hamada H, Abe M, Nishimura K, Higaki J, Ikezoe J, Kohno N: Circulating KL-6 levels in patients with drug induced pneumonitis. *Thorax* 58: 872-5, 2003.
 - 7) Sleijfer S: Bleomycin-Induced Pneumonitis. *Chest* 120: 617-624, 2001.
 - 8) 社団法人日本呼吸器学会薬剤性肺障害ガイドライン作成委員会: 薬剤性肺障害の評価, 治療についてのガイドライン [呼吸器専門医, 一般臨床医家に向けた情報提供と適切な対応を期待して]. 日本呼吸器学会, p10-11, 2006.
 - 9) Alarc'n GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR, St Clair EW, Sundry JS, Alexander RW, Smith GJ, Axiotis CA: Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group. *Ann Intern Med* 127: 356-64, 1997.
 - 10) Aggarwal A, Baker CS, Evans TW, Haslam PL: G-CSF and IL-8 but not GM-CSF correlate with severity of pulmonary neutrophilia in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 15: 895-901, 2000.

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中山雅之, 坂東政司, 小林 晃, 細野達也, 辻田章博, 山沢英明, 大野彰二, 杉山幸比古	プロピルチオウラシルが原因と考えられた MPO-ANCA 関連肺出血の 1 例	日呼吸会誌	45	508-513	2007
細野達也, 坂東政司, 鈴木恵理, 佐藤陽介, 山沢英明, 大野彰二, 弘中 貢, 杉山幸比古	結節性アミロイドーシスを伴う多発性肺嚢胞を呈したシェーグレン症候群の 1 例	日呼吸会誌	45	869-873	2007
小林 晃, 坂東政司, 山沢英明, 大野彰二, 杉山幸比古, 弘中 貢, 仁木利郎	BOOP 様肺病変が先行した結節性多発動脈炎と考えられた 1 例	日内会誌	96	2288-2290	2007
中山雅之, 坂東政司, 細野達也, 山沢英明, 大野彰二, 杉山幸比古	小柴胡湯における薬剤リンパ球刺激試験 (Drug Lymphocyte Stimulation Test: DLST) の検討	アレルギー	56	1384-1389	2007
Tajima, S., Bando, M., Ohno, S., Sugiyama, Y., Oshikawa, K., Tominaga, S-I, Itoh, K., Takada, T., Suzuki, E., Gejyo, F.	ST2 gene induced by type2 helper T cell (Th2) and proinflammatory cytokine stimuli may modulate lung injury and fibrosis	Exp Lung Res	33	81-97	2007
Tajima, S., Bando, M., Yamasawa, H., Ohno, S., Moriyama, H., Terada, M., Takada, T., Suzuki, E., Gejyo, F., Sugiyama, Y.	Preventive effect of hochu-ekki-to, a Japanese herbal medicine, on bleomycin-induced lung injury in mice	Respirology	12	814-822	2007
杉野圭史, 本間 栄, 宮本 篤, 高谷久史, 坂本 晋, 川畑雅照, 岸 一馬, 坪井 永保, 吉村邦彦	肺結核と原発性肺癌合併症例の臨床的特徴と問題点の分析	肺癌	47	97-103	2007
磯部和順, 高木啓吾, 秦 美暢, 濱中伸介, 清水邦彦, 木村一博, 笹本修一, 加藤信秀, 本間 栄	肺癌術後の再発診断における FDG-PET の有用性の検討	日呼吸会誌	45	377-381	2007
杉野圭史, 長谷川千花子, 木村一博, 佐野 剛, 磯部和順, 渋谷和俊, 本間 栄	白血病に合併した侵襲性肺アスペルギルス症の臨床病理学的検討	感染症誌	81	261-267	2007
磯部和順, 村岡 成, 杉野圭史, 山崎陽子, 菊池 直, 濱中伸介, 高井雄二郎, 清水邦彦, 木村一博, 廣井直樹, 渋谷和俊, 本間 栄	ポリコナゾールによる抗利尿ホルモン分泌異常症候群を認めた肺アスペルギルス症の 1 例	日呼吸会誌	45	489-493	2007
磯部和順, 秦 美暢, 杉野圭史, 佐野 剛, 高井雄二郎, 木村一博, 長谷川千花子, 笹本修一, 高木啓吾, 本間 栄	間質性肺炎合併肺癌における治療後急性増悪の検討	肺癌	47	849-854	2007
Sekiya K, Sakai T, Homma S, Tojima H	Pulmonary tuberculosis accompanied by transient increase in serum carcinoembryonic antigen level with tuberculous empyema drainage	Intern Med	46	1795-1798	2007
Izumikawa K, Ohtsu Y, Kawabata M, Takaya H, Miyamoto A, Sakamoto S, Kishi K, Tsuboi E, Homma S, Yoshimura K	Clinical efficacy of micafungin for chronic pulmonary aspergillosis	Med Mycol	45	273-278	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
高橋実希, 本間 栄	関節リウマチと呼吸器, 呼吸器内科からみた関節リウマチの肺病変	日胸	66	443-449	2007
高木啓吾, 秦 美暢, 笹本修一, 佐藤史朋, 大塚 創, 田巻一義, 清水邦彦, 木村一博, 本間 栄	Dumon Y- ステンツ留置の成績と その問題点	日呼内視鏡学会誌	29	221-226	2007
本間 栄	NACによるIPF治療:抗酸化薬の 効果と臨床試験	分子呼吸器病	11	10-15	2007
磯部和順, 後町杏子, 佐野 剛, 杉野圭史, 濱中伸介, 清水邦彦, 木村一博, 蜜田亜希, 岡野直樹, 渋谷和俊, 本間 栄	臍転移にて再発した肺小細胞癌 の1例	癌の臨床	53	71-77	2007
坂本 晋, 本間 栄	高齢者肺線維症の特徴と維持管理	呼吸器科	12	515-521	2007
山口恵三, 館田一博, 中森祥隆, 柴山明義, 岩田 敏, 松原啓太, 荘司 路, 本間 栄, 佐野 剛, 村上日奈子, 濱崎雄平, 田代 克弥, 林 真一郎, 永沢善三, 泉 信有, 仲 剛, 土志田 健, 蝶名林直彦, 内山 伸, 杉浦 秀子	LAMP法を用いたMycoplasma pneumoniaeとLegionella spp.による 呼吸器感染症の迅速診断試薬 の評価	医学と薬学	58	565-571	2007
本間 栄, 山崎陽子, 杉野圭史, 佐野 剛, 吉村邦彦, 吾妻安 良太, 工藤翔二	早期特発性肺線維症に対するN- アセチルシステイン吸入療法に関 する前向き多施設共同治療研究	厚生労働科学研究 「特発性肺線維症 の予後改善を目指 したサイクロスポ リン＋ステロイド 療法ならびにNア セチルシステイン 吸入療法に関する 臨床研究」	平成 18年 度研 究報 告書	49-51	2007
杉野圭史, 山崎陽子, 菊地 直, 榎本崇宏, 佐野 剛, 磯部和順, 濱中伸介, 高井雄二郎, 清水 邦彦, 木村一博, 本間 栄	特発性肺線維症に対するN-アセ チルシステイン短期吸入療法の 有用性に関する臨床的検討	厚生労働科学研究 「特発性肺線維症 の予後改善を目指 したサイクロスポ リンならびにN-ア セチルシステイン 吸入療法に関する 臨床研究」	平成 18年 度研 究報 告書	52-56	2007
杉野圭史, 蛇澤 晶, 本間 栄	肉眼的再構築を含む病理学的検 討を行い得たStevens-Johnson症 候群合併閉塞性細気管支炎	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 18年 度研 究報 告書	224-230	2007
土方美奈子, 松下育美, 大橋 順, 徳永勝士, 本間 栄, 田 口善夫, 吾妻安良太, 工藤翔二, 慶長直人	びまん性汎細気管支炎の疾患感 受性遺伝子研究	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 18年 度研 究報 告書	211-214	2007
北田順也, 白鳥正典, 大塚満雄, 工藤和実, 村上聖司, 千葉弘文, 山田玄, 高橋弘毅	特発性間質性肺炎急性増悪に対 するステロイドパルス療法後の 治療効果および予後の指標とし ての血清SP-D	分子呼吸器病	12 (1)	57-60	2008
高橋弘毅	間質性肺炎 病態解析のキーとし ての肺サーファクタント蛋白質	日本肺サーファク タント・界面医学会 雑誌	38	2-3	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
千葉弘文, 大塚満雄, 工藤和実, 村上聖司, 白鳥正典, 黒木由夫, 高橋弘毅	血清中に SP-D に対する自己抗体を認めた Dermatomyositis の一例	分子呼吸器病	11 (1)	83-87	2007
高橋弘毅, 白鳥正典, 猪股慎一郎	びまん性肺疾患の疾患活動性マーカー	内科	99 (2)	218-222	2007
千葉弘文, 高橋弘毅	間質性肺炎のバイオマーカーの新展開	The LUNG Perspective	15 (4)	440-443	2007
千葉弘文, 大塚満雄, 高橋弘毅	膠原病診療における間質性肺炎マーカーの意義	呼吸器科	12 (3)	242-246	2007
大塚満雄, 白鳥正典, 高橋弘毅	アンジオテンシン受容体拮抗薬が気道に与える影響	THE LUNG-perspectives	15 (1)	33-37	2007
村上聖司, VoelkerDR, 工藤和実, 千葉弘文, 白鳥正典, 黒木由夫, 高橋弘毅	肺障害・線維化に関わる肺細胞とその産生分子 肺サーファクタント蛋白質 A (SP-A) による Mycobacterium tuberculosis (H37Rv) の増殖抑制作用	分子呼吸器病	11 (1)	49-52	2007
高橋弘毅, 白鳥正典, 猪股慎一郎	びまん性肺疾患の疾患活動性マーカー	内科	99 (2)	218-222	2007
高橋弘毅, 千葉弘文, 林 伸好, 大塚満雄, 工藤和実, 村上聖司, 白鳥正典, 須田隆文, 千田金吾	皮膚筋炎合併間質性肺炎における抗 SP-D 自己抗体	厚生労働科学研究 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班	平成18年度研究報告書	86-91	2007
Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Fujimoto IK, Kubo K.	Respiratory failure research group of the Japanese ministry of health, labour, and welfare. The epidemiology of lymphangioleiomyomatosis in Japan: A nationwide cross-sectional study of presenting features and Prognostic factors.	Respirology	12	523-530	2007
Hirata K, Sugame Y, Ikura Y, Ohsawa M, Inoue Y, Yamamoto S, Kitaichi M, Ueda M.	Enhanced mast cell chymase expression in human Idiopathic interstitial pneumonia.	Int J Mol Med	19	565-570	2007
Mai HN, Hijikata M, Inoue Y, Suzuki K, Sakatani M, Okada M, Kimura K, Kobayashi N, Toyota E, Kudo K, Nagai H, Kurashima A, Kajiki A, Oketani N, Hayakawa H, Tanaka G, Shojima J, Matsushit I, Sakurada S, Tokunaga K, Keicho N.	Pulmonary Mycobacterium avium complex infection associated with the IVS8-T5 allele of the CFTR gene.	Int J Tuberc Lung Dis	11	808-813	2007
Huqun, Izumi S, Miyazawa H, Ishii K, Uchiyama B, Ishida T, Tanaka S, Tazawa R, Fukuyama S, Tanaka T, Nagai Y, Yokote A, Takahashi H, Fukushima T, Kobayashi K, Chiba H, Nagata M, Sakamoto S, Nakata K, Takebayashi Y, Shimizu Y, Kaneko K, Shimizu M, Kanazawa M, Abe S, Inoue Y, Yoshimura K, Takenoshita S, Kudo K, Tachibana T, Nukiwa T, Hagiwara K.	Mutations in type IIb sodium phosphate co-transporter (SLC34A2) cause pulmonary alveolar microlithiasis	Am J Respir Crit Care Med	175	263-268	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Arai T, Inoue Y, Eishi Y, Yamamoto S, Sakatani M.	Propionibacterium acnes in granulomas of a patient with necrotising Sarcoid granulomatosis.	Thorax	63	90-912008	
Young LR, Inoue Y, McCormack FX.	Diagnostic Potential of Serum VEGF-D for Lymphangiomyomatosis.	N Engl J Med	358	199-200	2008
Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ichiwata T, Tanaka N, Yamaguchi E, Edac R, Oishi K, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Nukiwa T, Sakatani M, Krischer JP, Nakata K, the Japanese Center of the Rare Lung Diseases Consortium.	Characteristics of a Large Cohort of Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis Patients in Japan	Am J Respir Crit Care Med			2008 (in press)
井上義一	肺胞蛋白症	Medicina	44	330-331	2007
井上義一, 審良正則, 坂谷光則	アスベスト肺の臨床診断	最新医学	62	44-51	20
井上義一, 新井徹, 大塚淳司	肺胞蛋白症の診断と治療	内科	99	279-286	2007
中田光, 井上義一, 高田俊範, 寺田正樹, 新井徹, 坂谷光則, 田澤立之, 貫和敏博	肺胞蛋白症の臨床	The Lung perspective	15	59-63	2007
井上義一	リンパ脈管筋腫症	COPD Frontier	6	74-79	2007
井上義一	間質性肺炎・治療 間質性肺炎の合併症とその管理の実際ー肺癌を除き, 治療の副作用を含むー	Medical Practice	24	1071-1077	2007
井上義一	LAMPOSIUM 2007 に参加して	羽のたより	2007 (6)	4	2007
新井徹, 井上義一, 安藤性實, 井上幸治, 露口一成, 鈴木克洋, 林清二, 北市正則, 審良正則, 坂谷光則	胸部 CT にて多発性リング状陰影 ("reversed halo sign") を呈した特発性器質性肺炎の1例	日本呼吸器学会雑誌	45	621-626	2007
新井徹, 井上義一	閉塞性細気管支炎症候群	内科	101	326-330	2008
井上義一, 菅守隆	肉芽腫性肺炎患と病原微生物	Kekkaku	83	115-130	2008
谷口博之	びまん性肺炎患-病態に基づいた最新治療<特発性間質性肺炎の分類と診断>特発性肺線維症の急性増悪の診断と治療	内科	99	229-235	2007
片岡健介, 谷口博之	急性呼吸不全の終末期医療	ICUとCCU	31	173-181	2007
Tschiya K, Inase N, Ichinose S, Usui Y, Miyazaki Y, Ohtani Y, Ando N, Akashi T, Kondoh Y, Taniguchi H and Yoshizawa Y.	Elemental analysis of inorganic dusts in lung tissues of interstitial pneumonias	Journal of Medical and Dental Sciences	54	9-16	2007
谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 西山理, 加藤景介, 片岡健介, 渡辺文子, 有菌信一, 小川智也	fibroticNSIP に対するステロイドパルス療法およびシクロスポリン+少量ステロイド療法の多面的評価	特発性肺線維症の予後改善を目指したサイクロスポリン+ステロイド療法ならびにNアセチルシステイン吸入療法に関する臨床研究		73-79	2007
Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S	Dyspnoea at 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: Comparison with COPD.	Respiratory Medicine	101	833-838	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
海老名雅仁, 小山正平, 柴田直子, 木村雄一郎, 田澤立之, 貫和敏博, 谷口博之, 宮庄拓, 石坂彰敏, 近藤丘	特発性肺線維症患者肺の血管・リンパ管構築変化による急性増悪の発症機序	びまん性肺疾患に関する調査研究	平成18年度研究報告書	105-112	2007
上甲剛, 澄川裕充, 一門和哉, 小倉高志, 谷口博之	UIP生検症例98例でのCT所見の検討	びまん性肺疾患に関する調査研究	平成18年度研究報告書	73-76	2007
谷口博之, 西山理, 近藤康博, 木村智樹, 加藤景介, 片岡健介, 渡辺文子, 小川智也, 有蘭信一, 西村浩一	特発性肺線維症の予後因子の解析	びまん性肺疾患に関する調査研究	平成18年度研究報告書	113-118	2007
田口善夫, 海老名雅仁, 貫和敏博, 海老名雅仁, 貫和敏博, 菅守隆, 井上義一, 谷口博之	WEB登録によるIPF急性増悪症例のレトロスペクティブ調査の解析結果報告	びまん性肺疾患に関する調査研究班	平成18年度研究報告書	39-45	2007
千住秀明(司会), 植木純, 谷口博之, 津田徹	[座談会] 呼吸リハビリテーションの構築と普及ー院内から在宅へー	呼吸	26	430-440	2007
谷口博之	間質性肺炎の呼吸管理の実際ー酸素療法, 人工呼吸療法, 呼吸リハビリテーションについてー	Medical Practice	24	1061-1064	2007
近藤康博, 谷口博之, 長谷川隆一	ALI/ARDSの病態と治療 ALI/ARDSにおけるNPPV	呼吸と循環	55	635-640	2007
長谷川隆一, 近藤康博, 谷口博之	呼吸器診療におけるリスクマネージメント 人工呼吸器(3)非侵襲的人工呼吸法におけるリスクマネージメント(挿管人工呼吸との使い分け)	呼吸	26	664-670	2007
加藤景介, 谷口博之	薬剤性肺障害の臨床 抗リウマチ薬による肺障害	月刊呼吸器科	12	134-138	2007
近藤康博, 谷口博之, 長谷川隆一	人工呼吸管理をめぐって 急性呼吸不全における非侵襲的陽圧換気療法	呼吸と循環	55	1075-1081	2007
谷口博之	新たな展開の線維症研究 間質性肺炎急性増悪の定義と新規治療対応	分子呼吸器病	11	314-319	2007
小川智也, 渡辺文子, 有蘭信一, 谷口博之, 近藤康博	1. 代表的な疾患に対する呼吸リハビリテーション (3) 間質性肺炎	包括的呼吸リハビリテーション<2>臨床編			2007
渡辺文子, 小川智也, 有蘭信一, 谷口博之	10. 在宅人工呼吸療法(NPPV)と運動療法	包括的呼吸リハビリテーション<2>臨床編			2007
谷口博之	肺線維症治療	治療学	40	1263-1268	2006
Yoshioka S, Mukae H, Ishii H, Kakugawa T, Ishimoto H, Sakamoto N, Fujii T, Urata Y, Kondo T, Kubota H, Nagata K, Kohno S.	Alpha-defensin enhances expression of HSP47 and collagen-1 in human lung fibroblasts.	Life Science,	80	1839-1845	2007
Shoda H, Yokoyama A, Nishino R, Nakashima T, Ishikawa N, Haruta Y, Hattori N, Naka T, Kohno N.	A causal relationship between overproduction of collagen and diminished SOCS1 expression are causally linked in fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis.	Biochem Biophys Res Commun	353	1004-1010	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Inata J, Hattori N, Yokoyama A, Ohshimo S, Doi M, Ishikawa N, Hamada H, Kohno N.	Circulating KL-6/MUC1 mucin carrying sialyl Lewis x oligosaccharide is an independent prognostic factor in patients with lung adenocarcinoma.	Int J Cancer	120	2643-2649	2007
Sakurai J, Hattori N, Nakajima M, Morita T, Suzuki T, Yokoyama A, Kohno N.	Differential expression of the glycosylated forms of MUC1 during lung development.	Eur J Histochem	51	95-102	2007
Ishikawa N, Takano A, Yasui W, Inai K, Nishimura H, Ito H, Miyagi Y, Nakayama H, Fujita M, Hosokawa M, Tsuchiya E, Kohno N, Nakamura Y, Daigo Y.	Cancer-testis antigen lymphocyte antigen 6 complex locus K is a serologic biomarker and a therapeutic target for lung and esophageal carcinomas.	Cancer Res	67	11601-11	2007
Taniwaki M, Takano A, Ishikawa N, Yasui W, Inai K, Nishimura H, Tsuchiya E, Kohno N, Nakamura Y, Daigo Y.	Activation of KIF4A as a prognostic biomarker and therapeutic target for lung cancer.	Clinical Cancer Res	15	6624-31	2007
Ohshima M, Yokoyama A, Ohnishi H, Hamada H, Kohno N, Higaki J, Naka T.	Overexpression of suppressor of cytokine signalling-5 augments eosinophilic airway inflammation in mice.	Clin Exp Allergy	37	735-42	2007
Yamabuki T, Takano A, Hayama S, Ishikawa N, Kato T, Miyamoto M, Ito T, Ito H, Miyagi Y, Nakayama H, Fujita M, Hosokawa M, Tsuchiya E, Kohno N, Kondo S, Nakamura Y, Daigo Y.	Dkkopf-1 as a novel serologic and prognostic biomarker for lung and esophageal carcinomas.	Cancer Res	67	2517-25	2007
Kadowaki T, Hamada H, Yokoyama A, Abe M, Nishimura K, Kohno N, Inata J, Kuraoka T, Moritani C, Higaki J	Significance of serum uric acid in patients with chronic respiratory failure treated with non-invasive positive pressure ventilation.	Intern Med	46	691-698	2007
Kambe M, Ohshimo S, Kohno N	Immunity tests for respiratory diseases--SP-A, SP-D, KL-6	臨床病理	55	381-387	2007
峠岡康幸, 河野修興	特集 リウマチ医に必要な呼吸器合併症の知識－診断と治療の実際	リウマチ科	37	307-313	2007
大成洋二郎, 服部 登, 河野修興	KL-6とSP-D	日本内科学会雑誌	96	24-30	2007
前田裕行, 河野修興	膠原病における感染症とその対策	呼吸器科	12	278-282	2007
河野修興, 野島秀樹, 渡邊浩, 山根公則	環境要因は体質改善の major factor なのか－日系米人調査から－	日本体質医学会雑誌	69	11-18	2007
峠岡康幸, 河野修興	血液生化学検査から何を考えるか？	リウマチ科	37	307-313	2007
Takizawa H, Ito K, Umeda A	Increased expression of transforming growth factor - beta1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary	disease : Am J Respir Crit Care Med	163 (6)	1476-83	2001

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takizawa H	Acute Eosinophilic Pneumonia : Possible Role of Hyperreactivity of Airway Epithelial Cells	Internal Medicine	41 (11)	917	2002
Takizawa H	Bronchial epithelial cells in allergic reactions	Curr Drug Targets Inflamm Allergy	4 (3)	305-1	2005
	Role of mediators in the onset of COPD	Nippon Rinsho	65 (4)	623-7	2007
Hugun, Izumi S, Miyazawa H, Ishii K, Uchiyama B, Ishida T, Tanaka S, Tazawa R, Fukuyama S, Tanaka T, Nagai Y, Yokote A, Takahashi H, Fukushima T, Kobayashi K, Chiba H, Nagata M, Sakamoto S, Nakata K, Takebayashi Y, Shimizu Y, Kaneko K, Shimizu M, Kanazawa M, Abe S, Inoue Y, Takenoshita S, Yoshimura K, Kudo K, Tachibana T, Nukiwa T, Hagiwara K	Mutations in the SLC34A2 gene are associated with pulmonary alveolar microlithiasis.	Am J Respir Crit Care Med	175	263-268	2007
本間 栄, 山崎陽子, 杉野圭史, 佐野 剛, 吉村邦彦, 吾妻安良太, 工藤翔二	早期特発性肺線維症に対するN-アセチルシステイン吸入療法に関する前向き多施設共同治療研究	厚生労働科学研究 特発性肺線維症の予後改善を目指したサイクロスポリン＋ステロイド療法ならびにN-アセチルシステイン吸入療法に関する臨床研究	平成18年度研究報告書	49-51	2007
宮本 篤, 平松里佳子, 工藤慶太, 高谷久史, 坂本 晋, 石田文昭, 岸 一馬, 坪井永保, 吉村邦彦	若年発症の特発性間質性肺炎に対するタクロリムスの使用知見	厚生労働科学研究 特発性肺線維症の予後改善を目指したサイクロスポリン＋ステロイド療法ならびにN-アセチルシステイン吸入療法に関する臨床研究	平成18年度研究報告書	120-125	2007
吉村邦彦, 安斎千恵子, 衛藤義勝	わが国の嚢胞性線維症症例におけるCFTR 遺伝子変異に関する解析	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 「難治性肺疾患に関する調査研究」	平成18年度総括・分担当研究報告書	261-264	2007
坂本 晋, 宮本 篤, 高谷久史, 岸 一馬, 坪井永保, 河野 匡, 藤井丈士, 吉村邦彦	特発性間質性肺炎患者の術後の急性増悪に関する臨床的検討	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班	平成18年度研究報告書	98-104	2007
吉村邦彦	遺伝子発現からみたIPFとNISP	分子呼吸器病	11 (4)	26-31	2007
吉村邦彦	特発性間質性肺炎 (Idiopathic Interstitial Pneumonias)	日内会誌	96 (8)	168-174	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hiromi Tomioka, Kazufumi Imanaka, Kimio Hashimoto, Hironobu Iwasaki	Health-related quality of life inpatients with idiopathic pulmonary fibrosis – Cross-sectional and longitudinal study –	Internal Medicine	46	1533-1542	2007
Hiromi Tomioka, Toshiyasu Sakurai, Kimio Hashimoto, Hironobu Iwasaki	Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: Role of Chlamydomphila pneumoniae infection	Respirology	12	700-706	2007
Nishioka Y, Manabe K, Kishi J, Wang W, Inayama M, Azuma M and Sone S	CXCL9 and 11 in patients with pulmonary sarcoidosis: a role of alveolar macrophages	Clin Exp Immunol	149	317-326	2007
Azuma M, Nishioka Y, Aono Y, Inayama M, Makino H, Kishi J, Shono M, Kinoshita K, Uehara H, Ogushi F, Izumi K, Sone S	Role of I-acid glycoprotein in therapeutic antifibrotic effects of imatinib plus macrolides in mice	Am J Respir Crit Care Med			(in press)
西岡安彦, 岸 潤, 曾根三郎	間質性肺炎に対する新治療	呼吸	26 (4)	329-337	2007
西岡安彦, 東 桃代, 曾根三郎	百日咳の診断と治療について	The Lung perspectives	15 (2)	108-109	2007
青野純典, 西岡安彦, 曾根三郎	間質性肺炎をめぐる最近の話題 – 増殖因子とその受容体 –	The Lung perspectives	15 (4)	30-35	2007
Ohta K, Nagase H, Ohbayashi O	Interstitial pneumonia	Nippon Rinsho	65 S8	401-4	2007
Adachi T, Hanaka S, Masuda T, Yoshihara H, Nagase H, Ohta K	Transduction of phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 into eosinophils attenuates survival, chemotaxis, and airway inflammation	J Immunol	179	8105-11	2007
Suzukawa M, Komiya A, Yoshimura-Uchiyama C, Kawakami A, Koketsu R, Nagase H, Iikura M, Yamada H, Ra C, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M	IgE- and FcepsilonRI-mediated enhancement of surface CD69 expression in basophils: role of low-level stimulation	Int Arch Allergy Immunol	143 S1	56-9	2007
Ueki S, Kato H, Kobayashi Y, Ito W, Adachi T, Nagase H, Ohta K, Kayaba H, Chihara J	Anti- and proinflammatory effects of 15-deoxy-delta-prostaglandin J2 (15d-PGJ2) on human eosinophil functions	Int Arch Allergy Immunol	143 S1	15-22	Review 2007
Tashimo H, Yamashita N, Ishida H, Nagase H, Adachi T, Nakano J, Yamamura K, Yano T, Yoshihara H, Ohta K	Effect of procaterol, a beta (2) selective adrenergic receptor agonist, on airway inflammation and hyperresponsiveness	Allergol Int	56	241-7	2007

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
本間 栄 (分担)	造血幹細胞移植後の呼吸器合併症	工藤翔二, 中田紘一郎, 貫和敏博	呼吸器疾患最新の治療 2007-2009	南江堂	東京	2007	355-357
本間 栄 (分担)	薬剤誘起性肺炎	山口 徹, 北原光夫, 福井次矢	2007 今日の治療指針	医学書院	東京	2007	225
杉野圭史, 本間 栄 (分担)	副鼻腔気管支症候群	北村 諭, 工藤翔二, 石井芳樹	別冊医学のあゆみ 呼吸器疾患 - state of arts Ver.5	医歯薬出版	東京	2007	468-470
本間 栄, 岸 一馬 (分担)	肺リンパ脈管筋腫症 (LAM)	工藤翔二, 中田紘一郎, 永井厚志, 太田 健	呼吸器専門医テキスト	南江堂	東京	2007	627-630
宮本 篤, 本間 栄 (分担)	気管支内視鏡検査	工藤翔二, 中田紘一郎, 永井厚志, 太田 健	呼吸器専門医テキスト	南江堂	東京	2007	102-106
高橋弘毅	病態生理に関する最新の 基礎的研究:18 肺サーファ クタントと呼吸器疾患	北村 諭, 工藤翔二, 石井芳樹	呼吸器疾患-state of arts. Ver.5.	医歯薬出版	東京	2007	58-60
大家晃子, 井上義一	リンパ脈管筋腫症	工藤翔二, 中田紘一郎, 貫和敏博	呼吸器疾患の最新の 治療 2007-2009	南江堂	東京	2007	318-321
井上義一	じん肺症		今日の診断基準	南江堂	東京	2007	54-55
井上義一	慢性ペリウム肺		慢性ペリウム症 今日の診断基準	南江堂	東京	2007	56-57
井上義一	一酸化炭素中毒	杉本敏夫, 東野義之, 南 武志, 和田謙一郎	ケアマネジメント用 語辞典〔改訂版〕	ミネルヴァ 書房	京都	2007	17
井上義一	ガス交換(血液ガス交換)	杉本敏夫, 東野義之, 南 武志, 和田謙一郎	ケアマネジメント用 語辞典〔改訂版〕	ミネルヴァ 書房	京都	2007	69
井上義一	気管支喘息 (bronchial asthma)	杉本敏夫, 東野義之, 南 武志, 和田謙一郎	ケアマネジメント用 語辞典〔改訂版〕	ミネルヴァ 書房	京都	2007	88
井上義一	誤嚥性肺炎(嚥下性肺炎) (aspiration pneumonia)	杉本敏夫, 東野義之, 南 武志, 和田謙一郎	ケアマネジメント用 語辞典〔改訂版〕	ミネルヴァ 書房	京都	2007	157
井上義一	呼吸機能障害	杉本敏夫, 東野義之, 南 武志, 和田謙一郎	ケアマネジメント用 語辞典〔改訂版〕	ミネルヴァ 書房	京都	2007	159
井上義一	呼吸筋麻痺	杉本敏夫, 東野義之, 南 武志, 和田謙一郎	ケアマネジメント用 語辞典〔改訂版〕	ミネルヴァ 書房	京都	2007	159
井上義一	じん肺 (coniosis)	杉本敏夫, 東野義之, 南 武志, 和田謙一郎	ケアマネジメント用 語辞典〔改訂版〕	ミネルヴァ 書房	京都	2007	279