

表1 HLAアレル数

HLA アレル	薬剤障害発症群 n=42	非発症群 n=38	HLA アレル	薬剤障害発症群 n=42	非発症群 n=38
01:01	1	1	01:01	2	2
02:01	3	7	04:01	1	0
02:06	8	3	04:03	0	2
02:07	1	0	04:05	11	8
03:01	0	1	04:06	2	0
11:01	4	2	04:10	3	0
24:02	13	17	08:03	4	4
26:01	1	1	08:04	0	1
26:02	2	1	09:01	2	2
26:03	0	1	11:01	2	2
31:01	5	3	12:01	0	2
33:03	4	1	12:02	0	1
			13:01	1	1
07:02	3	1	13:02	3	2
13:01	0	1	14:01	0	3
15:01	4	1	14:05	0	1
15:11	1	1	14:06	2	1
15:18	1	0	15:01	5	0
35:01	2	4	15:02	3	5
37:01	1	1	10:01	1	1
39:01	1	2			
40:01	4	1	03:01	5	3
40:02	2	1	03:02	2	4
40:03	1	0	03:03	2	4
40:06	3	2	03:10	0	1
44:02	1	1	04:01	11	7
44:03	2	2	04:02	3	0
46:01	2	2	05:01	3	3
48:01	1	1	05:02	0	3
51:01	1	2	05:03	0	1
51:02	1	1	06:01	7	9
52:01	3	6	06:02	5	0
54:01	4	3	06:03	1	1
55:02	1	1	06:04	2	2
56:01	0	1	06:09	1	0
59:01	2	2			
58:01	1	0			
67:01	0	1			

表2 発症群と非発症群間において有意差を示したSNP

dBSNP ID	Chr.	Alleles	Risk allele	Allele Freq	P	RR	Positional candidate genes of interest
rs4526604	1p34.2	[C/T]	C	0.238	0.000219	12.24	
rs10493099	1p34.2	[A/G]	G	0.238	0.000219	12.24	
rs12088923	1p34.2	[A/T]	A	0.238	0.000219	12.24	
rs710235	1p34.2	[A/G]	G	0.238	0.000219	12.24	HIVEP3
rs710234	1p34.2	[C/T]	T	0.238	0.000219	12.24	
rs12126740	1p34.2	[A/G]	G	0.231	0.000273	12.00	
rs4660204	1p34.2	[A/G]	A	0.238	0.000219	12.24	
rs2165303	1p34.2	[C/T]	T	0.238	0.000219	12.24	
rs7541564	1q24.2	[C/T]	C	0.275	0.000187	9.64	
rs12067018	1q24.2	[C/T]	T	0.275	0.000187	9.64	NME7
rs6688038	1q24.2	[C/T]	T	0.175	0.000871	16.59	
rs12145969	1q24.2	[C/T]	T	0.175	0.000871	16.59	
rs747088	3p14.3	[A/T]	A	0.463	0.000670	5.04	IL17RD
rs768713	3p14.3	[C/G]	G	0.488	0.000750	4.91	
rs472878	3q26.33	[C/G]	C	0.538	0.000767	5.00	ATP11B
rs10937103	3q26.33	[C/T]	C	0.539	0.000678	5.26	
rs790663	10q25.1	[C/T]	T	0.375	0.000800	5.36	SORCS3
rs1670008	10q25.1	[C/G]	C	0.368	0.000142	7.33	
rs2067913	11q13.4	[C/G]	G	0.725	0.000153	8.33	PAAF1
rs11235948	11q13.4	[A/G]	G	0.762	0.000243	9.09	
rs1152902	12q14.3	[C/G]	G	0.775	0.000065	14.29	
rs1252405	12q14.3	[A/C]	C	0.775	0.000065	14.29	
rs12580790	12q14.3	[C/G]	C	0.789	0.000108	14.29	
rs1152896	12q14.3	[A/G]	A	0.775	0.000065	14.29	CAND1
rs775310	12q14.3	[C/T]	T	0.750	0.000105	10.00	
rs1252402	12q14.3	[A/C]	A	0.775	0.000065	14.29	
rs11176890	12q14.3	[C/T]	T	0.782	0.000083	14.29	
rs1161087	12q14.3	[A/G]	G	0.775	0.000065	14.29	
rs752615	13q34	[A/G]	A	0.756	0.000978	6.67	COL4A2
rs2077622	13q34	[C/T]	C	0.750	0.000777	7.14	

Risk allele は発症群について危険アレルを示す。

急性炎症やアポトーシスなど免疫反応に中心的役割を果たす転写因子と競合作用し、転写因子を調節する遺伝子とされている。今後、更に検査サンプル数を増やすことにより、本解析で有意差を示したSNPsが同様に有意差を示すかの確認が必要である。また、疾患発症の候補遺伝子として考えられた遺伝子の機能的な役割から疾患発症に及ぼす影響を検討する必要がある。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 論文発表

- 1) Meguro A, Inoko H, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Okada E, Yamakawa R, Yuasa T, Fujioka T, Ohno S, Bahram S, Mizuki N. Genetics of Behcet's disease inside and outside the MHC. Ann Rheum Dis. 69:745-54, 2010.
- 2) Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, Ito N, Kera J, Okada E, Yatsu K, Song YW, Lee EB, Kitaichi N, Namba K, Horie Y, Takeno M, Sugita S, Mochizuki M, Bahram S, Ishigatsubo Y, Inoko H. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behcet's disease susceptibility loci. Nat Genet. 21:298-303, 2010.
- 3) Joshita S, Umemura T, Yoshizawa K, Katsuyama Y, Tanaka E, Nakamura M, Ishibashi H, Ota M, Association analysis of cytotoxic T-lymphocyte

antigen 4 gene polymorphisms with primary biliary cirrhosis in Japanese patients. J Hepatol. 53:537-41, 2010.

## H. 知的財産権の出願・特許状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

分担研究報告  
「薬剤性肺障害における遺伝子マーカーに  
関する遺伝子学的検討等に係る研究」

分担研究者 花岡 正幸

信州大学医学部内科学第一講座 准教授

## 研究要旨

今年度新たに追加され、遺伝子解析を実施した薬剤性肺障害9例の臨床的特徴をまとめた。ほとんどが労作時息切れ、乾性咳嗽で発症したが、無症状の者もあった。薬剤ではアミオダロンとメトトレキサートが2例ずつで多かった。薬剤の投与期間は1週間から4年10ヶ月とばらつきが大きく、用量依存性は認めなかった。血液中のKL-6は6例で増加したが、3例は基準値範囲内であった。胸部高分解能CTでは両肺野のすりガラス陰影の頻度が高かったが、偏側性の症例も3例存在した。気管支肺胞洗浄(BAL)検査は3例にのみ施行され、細胞分画は症例によりばらつきがあった。薬剤リンパ球刺激試験(DLST)の陽性例は4例で、残りの症例は臨床的に診断された。5例が副腎皮質ステロイド薬にて治療されたが、4例は被疑薬剤の中止のみで改善を認めた。以上から、薬剤性肺障害は多様性に富む疾患であり、確定診断には他疾患の鑑別が非常に重要と考えられた。さらに、遺伝子情報など薬剤性肺障害における体質的素因が明らかとなれば、診断の有力な根拠になる可能性があると思われた。

### A. 研究目的

近年、薬剤による肺障害の報告が増加しているが、診断は必ずしも容易ではない。薬剤性肺障害の診断は、すべての薬剤に肺障害を起こす可能性があることを認識し、疑うことから始まる。薬剤性肺障害の診断として、次のような基準が提唱されている。

- ① 原因となる薬剤の摂取歴がある。
- ② 薬剤に起因する臨床病型の報告がある。

- ③ 他の原因疾患が否定される。
- ④ 薬剤の中止により病態が改善する。
- ⑤ 再投与により増悪する。

すなわち、薬剤性肺障害は除外診断であり、病歴、自覚症状、血液検査、画像所見および気管支肺胞洗浄所見などを総合した臨床診断に頼らざるを得ない。そこで、今年度新たに遺伝子解析を行った薬剤性肺障害9例の臨床像をまとめ、その特徴を分析した。

## B. 研究方法

2009年7月から2010年6月までの間に信州大学医学部附属病院へ受診あるいは入院し、薬剤性肺障害と診断された9例を対象とした。男性が6例、女性が3例で、平均年齢は62歳であった。基礎疾患は、関節リウマチが3例、残りは肥大型心筋症、心房細動、非小細胞肺癌、肝内胆管癌、前立腺肥大症、潰瘍性大腸炎がそれぞれ1例ずつであった。

(倫理面への配慮)

本研究は信州大学医学部倫理委員会より実施を承認されており(課題名; 薬剤性肺障害における遺伝子学的検討。承認日時および番号; 2008年4月8日、No.243。)、今回の検討では全症例から、文書による同意を得ている。

## C. 研究結果

自覚症状は、労作時息切れおよび乾性咳嗽が多かったが、3例は無症状で発見された。原因薬剤はアミオダロンとメトトレキサートが2例ずつ、残りはエルロチニブ、ジェムシタビン、竜胆瀉肝湯、メサラジン、トシリズマブがそれぞれ1例ずつであった。薬剤の平均投与期間は約250日であったが、内訳は7日から4年10ヶ月とばらつきが大きく、用量依存性は認めなかった。6例で血液中のKL-6が増加し、9例の平均は873.1 U/mlと高値を示した。全例に高分解能CT検査が施行されており、画像所見として両肺野のすりガラス陰影の頻度が高かったが、3例は偏側性であり、一部に浸潤影も認めた。3例に気管支肺胞洗浄(BAL)検査が施行されたが、細胞分画はリンパ球増多、好中球増多、好酸球増多など多彩であった。薬剤リンパ球刺激試験(DLST)は5例に行われ、4例が陽性であった。DLST陽性例以外は、他疾患

を除外することにより臨床的に診断された。治療として9例中5例で副腎皮質ステロイド薬が使用されたが、残り4例は被疑薬剤の中止のみで改善を認めた。基礎疾患として関節リウマチを有した1例は重篤な呼吸不全を呈し、人工呼吸管理を要した。すべての症例において臨床的改善を認め、社会復帰が可能であった。

## D. 考察

今回の検討から得られた薬剤性肺障害の臨床像を以下に列挙する。

- 1) 原因となる薬剤の投与中に、息切れや乾性咳嗽で発症した。
- 2) 薬剤の投与期間や用量には依存しなかった。
- 3) 血液中のKL-6が増加する症例が多かった。
- 4) 高分解能CTで両肺にすりガラス陰影を認める症例が多かった。
- 5) BALの細胞分画に一定の傾向はなかった。
- 6) DLSTの陽性率が比較的高かった(5例中4例に陽性; 陽性率80%)。
- 7) 原因薬剤の中止や副腎皮質ステロイド薬の投与により改善を認めた。

すなわち、薬剤性肺障害の確定診断は必ずしも容易ではなく、基礎疾患の肺病変の悪化や感染症などと十分に鑑別することが必要である。

過敏性反応による薬剤性肺障害の診断として、

- ① 薬物開始後(1~6週)に肺障害を認める。
- ② 初発症状として発熱、咳嗽、呼吸困難、発疹を認める(2項目以上を陽性とする)。
- ③ 末梢血液像に好酸球増多または白血球増多を認める。
- ④ 薬剤感受性テスト(リンパ球刺激テスト、パッチテスト)が陽性である。
- ⑤ 偶然の再投与により肺障害が再現する。

の5項目のうち、確定診断には①、④または①、⑤を満たすことが必要で、疑い例は①、②または①、③を満たすこととされている。これらの中で、客観的な診断項目は末梢血の好酸球増多と薬剤リンパ球刺激試験（DLST）である。特にDLSTは、定量化により陽性基準が設定されており、一部では信頼性の高い検査として汎用されている。しかし、偽陰性率が高いことは良く知られており、この偽陰性・偽陽性の問題、検査に使用する薬剤の濃度基準の問題、不溶性薬剤の問題など幾つかの問題点が指摘されている。今回検討した9例中、DLSTが提出された5例の陽性率は80%と比較的高値であったが、昨年度の検討では7例中、僅か1例（14%）が陽性であった。現状では薬剤性肺障害を客観的に確定できる検査は存在せず、本症の診断をより困難にしている。

平成21年度厚生労働科学研究費補助金、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「薬剤性肺障害における遺伝子マーカーに関する遺伝子学的検討等に係る研究」において、信州大学の太田正穂らは全ゲノム網羅的な相関解析の結果、1番染色体短腕上に設けた1遺伝子内の8個の単塩基多型で、薬剤性肺障害群と対照群との間に有意な相違（ $p = 9.2 \times 10^{-6}$ ）を認めたと報告した。薬剤性肺障害において、このような遺伝子解析が進めば、発症予備軍のスクリーニングに大きな威力を発揮する。さらに、発症機序を踏まえた遺伝子解析の成果は、本症の診断に極めて有用と思われる。DLSTに代わる診断ツールの構築に向け、症例の蓄積と遺伝子解析の継続が重要と考える。

## E. 結論

薬剤性肺障害の臨床像は多様性に富んでいる。明確な診断基準はなく、現状では除外診断に頼ら

ざるを得ない。本症の遺伝子解析が進めば、遺伝情報に基づいた診断方法と治療戦略の構築が期待される。さらに症例数を増やし、臨床データの分析と疾患感受性遺伝子の解析を行う必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kanda S, Fujimoto K, Komatsu Y, Yasuo M, Hanaoka M, Kubo K. Evaluation of respiratory impedance in asthma and COPD by an impulse oscillation system. Intern Med 2010; 49: 23-30.
- 2) Chen Y, Hanaoka M, Droma Y, Chen P, Voelkel NF, Kubo K. Endothelin-1 receptor antagonists prevent the development of pulmonary emphysema in rats. Eur Respir J 2010; 35: 904-12.
- 3) Komatsu Y, Koizumi T, Yasuo M, Urushihata K, Yamamoto H, Hanaoka M, Kubo K, Kawakami S, Honda T, Fujimoto K, Hachiya T. Malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma with rapid progression and fatal outcome. Intern Med 2010; 49: 1149-53.
- 4) Agatsuma T, Koizumi T, Yasuo M, Urushihata K, Tsushima K, Yamamoto H, Hanaoka M, Fukushima M, Honda T, Kubo K. Successful salvage chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in a malignant pleural mesothelioma patient previously treated with pemetrexed. Jpn J Clin Oncol 2010; 40: 1180-3.

- 5) Koizumi T, Urushihata K, Hanaoka M, Tsushima K, Fujimoto K, Fujii T, Kubo K. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphic assessment of pulmonary vascular status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2010; 15: 1215-9.
- 6) 花岡正幸. 低酸素性肺血管攣縮と肺高血圧の分子病態と治療法の新展開. 分子呼吸器病 第14巻第1号 第82頁～第83頁 2010年.
- 7) 漆畑一寿, 花岡正幸. 睡眠時無呼吸症候群: 診断と最新治療トレンド. 臨床麻酔臨時増刊号 3-2010 第329頁～第340頁 2010年.
- 8) 久保恵嗣, 花岡正幸. 高地医学から学ぶ肺循環の特異性. 日本臨床生理学会雑誌 第40巻第3号 第119頁～第127頁 2010年.
- 9) 花岡正幸. トピックス III. 肺高血圧症薬 1. ボセンタン (トラクリア®). 日本内科学会雑誌 第99巻第7号 第1550頁～第1556頁 2010年.
- 10) 花岡正幸. 高地肺水腫. 石井芳樹編 別冊・医学のあゆみ 最新ARDSのすべて. 第206頁～第210頁 2010年.
- 11) 花岡正幸. 最新 薬物療法の実際. COPDにおける気管支拡張薬選択のポイント 各薬剤の効果的な使い分けと処方例. CLINIC magazine 第495巻第11号 第40頁～第44頁 2010年.
- 12) 花岡正幸. 治療薬剤 1. 気管支拡張薬. 泉孝英編 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC1 慢性閉塞性肺疾患 改訂第2版. 第112頁～第120頁 2010年.
2. 学会発表
- 1) Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kawakami S, Honda T, Kubo K. Clinical Characteristics Of Combined Pulmonary Fibrosis And Emphysema. American Thoracic Society International Conference, May 2010, New Orleans, USA.
- 2) Kobayashi N, Hanaoka M, Droma Y, Kogashi K, Urushihata K. Kubo K. The status of venous vasodilator, vasoconstrictors in high-altitude pulmonary edema susceptible subject under hypoxic exposure. European Respiratory Society Annual Congress, September 2010, Barcelona, Spain.
- 3) Kosaka M, Hanaoka M, Droma Y, Kubo K. The features of CT findings in patients with high-altitude pulmonary edema. European Respiratory Society Annual Congress, September 2010, Barcelona, Spain.
- 4) Ito M, Hanaoka M, Droma Y, Kobayashi N, Kitaguchi Y, Katsuyama Y, Ota M, Kubo K. Plasma acrolein level and myeloperoxidase gene polymorphism in COPD. European Respiratory Society Annual Congress, September 2010, Barcelona, Spain.
- 5) Hanaoka M, Droma Y. Adaptation to high altitude in Sherpas: Genetic contributions of the polymorphisms in the angiotensin-converting enzyme gene and the endothelial nitric oxide synthase gene. The 8th Asia-Pacific Travel Health Conference, October 2010, Nara, Japan.
- 6) Hanaoka M. Pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. 15th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology, November 2010, Manila, Philippine.
- 7) 牛木淳人, 立石一成, 吾妻俊彦, 横山俊樹, 津島健司, 山本洋, 花岡正幸, 小泉知展, 久保恵嗣. 重症新型インフルエンザ感染の3例. 第107回日本内科学会総会・講演会 2010年

- 4月 東京.
- 8) 立石一成, 小泉知展, 福嶋敏郎, 鈴木敏郎, 牛木淳人, 横山俊樹, 吉川純子, 山本洋, 花岡正幸, 久保恵嗣. 非小細胞肺癌患者に対するgemcitabineとdocetaxel併用化学療法における肺障害をきたした7例の検討. 第107回日本内科学会総会・講演会 2010年4月 東京.
- 9) 花岡正幸. 新規抗リウマチ薬の諸問題 抗リウマチ薬と薬剤性肺障害. 第50回日本呼吸器学会学術講演会 2010年4月 京都市.
- 10) 牛木淳人, 山崎善隆, 伊東理子, 漆畑一寿, 津島健司, 山本洋, 花岡正幸, 小泉知展, 久保恵嗣. 多剤併用療法後も増悪する肺MAC症に対する治療についての検討. 第50回日本呼吸器学会学術講演会 2010年4月 京都市.
- 11) 小林信光, 松村雲登卓瑪, 町田良亮, 小坂充, 北口良晃, 伊東理子, 花岡正幸, 小林俊夫, 久保恵嗣. 長野県松本市A地区の高齢者における閉塞性肺疾患の検討. 第50回日本呼吸器学会学術講演会 2010年4月 京都市.
- 12) 北口良晃, 藤本圭作, 津島健司, 山本洋, 花岡正幸, 久保恵嗣. 喘息管理における呼気NOの有効性について. 第50回日本呼吸器学会学術講演会 2010年4月 京都市.
- 13) 伊東理子, 花岡正幸, 小泉知展, 山本洋, 津島健司, 漆畑一寿, 神田慎太郎, 北口良晃, 吾妻俊彦, 藤本圭作, 久保恵嗣. 閉塞性肺疾患 肺気腫肺線維症合併症例の気腫部と線維部の遺伝子発現の相違について. 第50回日本呼吸器学会学術講演会 2010年4月 京都市.
- 14) 小松佳道, 藤本圭作, 漆畑一寿, 津島健司, 山本洋, 花岡正幸, 久保恵嗣, 本田孝行. 信州大学医学部付属病院受診者に潜在する閉塞性換気障害を呈する患者の実態調査と科科連携. 第50回日本呼吸器学会学術講演会 2010年4月 京都市.
- 15) 雲登卓瑪, 花岡正幸, 古樫薫, 漆畑一寿, 久保恵嗣. 高地肺水腫既往者における低酸素負荷時の心機能の検討. 第30回日本登山医学会学術集会 2010年5月 みなかみ町.
- 16) 小林信光, 花岡正幸, 雲登卓瑪, 古樫薫, 漆畑一寿, 久保恵嗣. 高地肺水腫既往者における低酸素負荷時の肺循環調節因子の検討. 第30回日本登山医学会学術集会 2010年5月 みなかみ町.
- 17) 小坂充, 花岡正幸, 雲登卓瑪, 久保恵嗣. 高地肺水腫の胸部CT所見に関する検討. 第30回日本登山医学会学術集会 2010年5月 みなかみ町.
- 18) 花岡正幸. COPDの診断と治療の展望 喫煙における肺血管病変. 第47回日本臨床生理学会総会 2010年11月 前橋市.
- 19) 牛木淳人, 伊東理子, 安尾将法, 漆畑一寿, 花岡正幸, 藤本圭作, 久保恵嗣. COPD患者における6分間歩行試験, シャトル歩行試験とQOLおよび呼吸機能の相関. 第47回日本臨床生理学会総会 2010年11月 前橋市.

#### 1. 特許取得

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし



厚生労働科学研究費補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

薬剤性肺障害における遺伝子マーカーに関する  
遺伝子学的検討等に係る研究

平成22年度研究成果の刊行に関する一覧表

研究代表者 久保 惠 嗣

平成23(2011)年3月



## 研究成果の刊行に関する一覧表

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版者名	出版地	出版年	ページ
巽浩一郎.	COPDの疫学. In: 慢性閉塞性肺疾患(COPD)のマネジメント 改訂版	編: 橋本修	医薬ジャーナル		東京	2010	16-20
巽浩一郎.	改訂版 プライマリケアのためのCOPD診療		メディカルレビュー,		東京	2010	
巽浩一郎.	呼吸器疾患 漢方治療のてびき 改訂版		協和企画		東京	2010	
巽浩一郎.	ARDSに伴う肺循環障害.	編: 石井芳樹	In: 医学のあゆみ別冊. 「最新・ARDSのすべて」	医歯薬出版	東京	2010	103-107
巽浩一郎.	序文-COPDガイドラインを読み解く	編: 巽浩一郎	In: ガイドライン/ガイダンス COPD	日本医事新報	東京	2010	
巽浩一郎.	治療と管理 ①管理目標について	編: 巽浩一郎	In: ガイドライン/ガイダンス COPD	日本医事新報	東京	2010	49-53
重田文子、坂尾誠一郎、巽浩一郎.	肺高血圧症		In: ガイドライン外来診療2010	日経メディカル開発	東京	2010	410-414
松下一之、北村淳史、朝長毅、梶原寿子、松原久裕、上田泰次、米満吉和、瀧口裕一、多田裕司、巽浩一郎、廣島健三、田川雅敏、久保秀司、井上誠、房木ノエミ、長谷川護、島田英昭、野村文夫.	c-myc遺伝子転写抑制因子を用いた消化器癌・悪性中皮腫に対する遺伝子治療法の開発.		In: 分子細胞フロンティア	飯田橋パピルス社	東京	2010	150-157

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
Jian MY, Koizumi T, Tsushima K, Yokoyama T, <u>Kubo K</u> , Baba A.	Exogenous surfactant instillation attenuates inflammatory response to acid-induced lung injury in rat.	Pulm Pharmacol Ther	23	43-7	2010
Jian MY, Koizumi T, Yokoyama T, Tsushima K, <u>Kubo K</u> .	Comparison of acid-induced inflammatory responses in the rat lung during high frequency oscillatory and conventional mechanical ventilation.	Inflamm Res	59	931-937	2010
Yokoyama T, Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Kato K, Nishiyama O, Kimura T, Hasegawa R, <u>Kubo K</u> .	Noninvasive ventilation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis.	Intern Med	49	1509-14	2010
Yokoyama T, Tsushima K, Yamamoto H, Ito M, Agatsuma T, Kozumi T, <u>Kubo K</u> .	Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion treatment for drug-induced severe respiratory failure: report of three cases.	Intern Med	49	59-64	2010
Yoshikawa S, Tsushima K, Koizumi T, <u>Kubo K</u> .	Effects of a synthetic protease inhibitor (gabexate mesilate) and a neutrophil elastase inhibitor (sivelestat sodium) on acid-induced lung injury in rats.	Eur J Pharmacol	641	220-5	2010
<u>久保恵嗣</u> .	薬剤性胸膜病変.	呼吸器内科	17	405-408	2010
Nakashima T, Yokoyama A, Inata J, Ishikawa N, Haruta Y, Hattori N, <u>Kohno N</u> .	Mucins carrying selectin ligands as predictive biomarkers of disseminated intravascular coagulation complication in acute respiratory distress syndrome.	Chest	in press		2010

石川暢久, <u>河野修興</u> .	KL-6.	間質性肺疾患診療マニュアル (南江堂)		123-125	2010
石川暢久, <u>河野修興</u> .	間質性肺炎と肺癌.	癌と化学療法	37	6-9	2010
Chen Z, Nakajima T, Tanabe N, Hinohara K, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K, Inoue Y, Kimura A.	Susceptibility to chronic thromboembolic pulmonary hypertension may be conferred by miR-759 via its targeted interaction with polymorphic fibrinogen alpha gene.	Human Genetics	128(4)	443-452	2010
Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, Hizawa N, Kasahara Y, <u>Tatsumi K</u> , Hojo M, Ishii H, Yokoba M, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Tsuchihashi Y, Morimoto K, Akira M, Terada M, Otsuka J, Ebina M, Kaneko C, Nukiwa T, Krischer JP, Akazawa K, Nakata K.	Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis.	Am J Respir Crit Care Med	181(12)	1345-1354	2010
Kobayashi H, Uno T, Isobe K, Ueno N, Watanabe M, Harada R, Takiguchi Y, <u>Tatsumi K</u> , Ito H.	Radiation pneumonitis following twice-daily radiotherapy with concurrent carboplatin and paclitaxel in patients with stage III non-small-cell lung cancer.	Jpn J Clin Oncol	40(5)	464-469	2010
Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, Kudoh S, Nukiwa T; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan (Miyazawa Y and <u>Tatsumi K</u> in Chiba Univ.).	Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis.	Eur Respir J	35(4)	821-829	2010

Ma G, Kawamura K, Li Q, Okamoto S, Suzuki N, Kobayashi H, Liang M, Tada Y, <u>Tatsumi K</u> , Hiroshima K, Shimada H, Tagawa M.	Combinatory cytotoxic effects produced by E1B-55kDa-deleted adenoviruses and chemotherapeutic agents are dependent on the agents in esophageal carcinoma.	Cancer Gene Ther	17(11)	808-813	2010
Suzuki H, Sekine Y, Yoshida S, Suzuki M, Shibuya K, Takiguchi Y, <u>Tatsumi K</u> , Yoshino I.	Efficacy of perioperative administration of long-acting bronchodilator on postoperative pulmonary function and quality of life in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. Preliminary results of a randomized control study.	Surg Today	40(10)	923-30	2010
Sakao S, Tanabe N, <u>Tatsumi K</u> .	The estrogen paraox in pulmonary arterial hypertension.	Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol	299(4)	L435-438	2010
Yano T, Kasahara Y, Tanabe N, Sugiura T, Kitazono M, Yamauchi K, Sakao S, Takiguchi Y, <u>Tatsumi K</u> .	Juvenile pulmonary hypertension associated with fibromuscular dysplasia.	Internal Medicine	49(22)	2487-92	2010
Amano H, Tanabe N, Sakao S, Umekita H, Sugiura T, Kitazono S, Kitazono M, Kuroda F, Kasahara Y, <u>Tatsumi K</u> .	A case of the isolated peripheral pulmonary artery branch stenosis associated with multiple pulmonary artery aneurysms.	Internal Medicine	49	1895-1899	2010
芦沼宏典、滝口裕一、岩澤俊一郎、多田裕司、中谷行雄、 <u>巽浩一郎</u> 。	ラブドイド形質を伴った肺腫瘍の1例。	肺癌	50(3)	292-296	2010
田中健介、山口哲生、在間未佳、山口陽子、一色琢磨、若林義賢、細木敬祐、鈴木智、河野千代子、山田嘉仁、滝口裕一、 <u>巽浩一郎</u> 。	メトトレキサート単剤治療が有効であったサルコイドーシスの2症例。	日サ会誌	30	9-13	2010

芳賀高浩、黒田文伸、北村淳史、重城喬行、塚原真範、天野寛之、小林健、坂尾誠一郎、多田裕司、黒須克志、田邊信宏、滝口裕一、 <u>巽浩一郎</u> 。	8年間の慢性咳嗽を呈した気管原発腺様嚢胞癌の1例。	気管支学	32(5)	431-434	2010
芳賀高浩、中島有紀、北村淳史、黒田文伸、滝口裕一、 <u>巽浩一郎</u> 。	胸腺大細胞神経内分泌癌の1例。	日呼吸会誌	48(10)	755-758	2010
芳賀高浩、中島有紀、北村淳史、黒田文伸、滝口裕一、 <u>巽浩一郎</u> 。	良性石綿胸水、びまん性胸膜肥厚の1剖検例。	日呼吸会誌	48(11)	821-824	2010
天野寛之、山田高之、重城喬行、黒田文伸、坂尾誠一郎、多田裕司、黒須克志、笠原靖紀、田邊信宏、滝口裕一、 <u>巽浩一郎</u> 。	化学療法が奏功した多発性内分泌腺腫型(MEN1)合併胸腺カルチノイドの1例。	日呼吸会誌	48(11)	855-859	2010
佐藤峻、杉浦寿彦、田邊信宏、寺田二郎、坂尾誠一郎、笠原靖紀、滝口裕一、 <u>巽浩一郎</u> 。	長期間気管支喘息として診断されていた慢性血栓性肺高血圧症の1手術著効例。	日呼吸会誌	48(11)	836-841	2010
<u>巽浩一郎</u> 。	呼吸器病学TOPICS 2009呼吸器疾患治療に関する最新の臨床試験レポート-COPD。	分子呼吸器病	14(1)	72-73	2010
<u>巽浩一郎</u> 。	COPDの診療update. 新ガイドラインからみたCOPDの薬剤選択。	日医雑誌	138(12)	2501-2504	2010
<u>巽浩一郎</u> 。	病名で投与する漢方、証で投与する漢方. 第3回. かぜ症候群の治療ポイントは体力の程度、「寒気」と「冷え」の判別。	Medical ASAHI	39(6)	58-61	2010
<u>巽浩一郎</u> 。	病名で投与する漢方、証で投与する漢方. 第4回. 気管支喘息は麻黄剤と柴胡剤、COPDは補剤の使い分けがポイント。	Medical ASAHI	39(7)	56-58	2010

巽浩一郎.	COPD（慢性閉塞性肺疾患）の治療ーガイドラインを踏まえてー.	Physicians' Therapy Manual	2(1)	JUNE	2010
巽浩一郎.	医学と医療の最前線. COPDに対する総合的な対策.	日本内科学会雑誌	99	1342-1348	2010
巽浩一郎.	テーラーメイド治療のための治療薬の選択と使用方法ガイドライン. 実地医家に必須の56疾患. 慢性閉塞性肺疾患（COPD）.	Medical Practice	27（臨時増刊号）	242-247	2010
巽浩一郎、中西宣文、田邊信宏、笠原靖紀、久保恵嗣、平井豊博、三嶋理晃.	肺動脈性肺高血圧症（PAH）および慢性血栓性肺高血圧症（CTEPH）.	日本呼吸器学会雑誌	48(8)	551-564	2010
巽浩一郎.	COPD患者は動くことが重要.	日本医事新報	4513	46-50	2010
笠原靖紀、田邊信宏、巽浩一郎.	肺高血圧症の疫学.	最新医学	65(8)	1712-1717	2010
川田奈緒子、巽浩一郎.	COPDの病歴と身体所見のとりかた.	呼吸器内科	18(1)	1-6	2010
重田文子、坂尾誠一郎、巽浩一郎.	呼吸器疾患の病棟と診断・治療. 肺高血圧症.	医学と薬学	64(3)	341-349	2010
杉浦寿彦、田邊信宏、齊藤美弥子、重城喬行、芳賀高浩、北園聡、坂尾誠一郎、笠原靖紀、巽浩一郎.	慢性肺血栓性肺高血圧症の基礎疾患および予後に与える影響についてー自験例での検討（第16回肺血栓性肺高血圧症研究会・学術集会シンポジウム）.	心臓	42(7)	1012	2010
川崎剛、佐々木結花、巽浩一郎.	呼吸不全を招く疾患. 肺結核 後遺症を含めて.	Medicina	47(8)	1428-1431	2010
Meguro A, Inoko H, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Okada E, Yamakawa R, Yuasa T, Fujioka T, Ohno S, Bahram S, Mizuki N.	Genetics of Behcet's disease inside and outside the MHC.	Ann Rheum Dis	69	745-54	2010

Mizuki N, Meguro A, <u>Ota M</u> , Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, Ito N, Kera J, Okada E, Yatsu K, Song YW, Lee EB, Kitaichi N, Namba K, Horie Y, Takeno M, Sugita S, Mochizuki M, Bahram S, Ishigatsubo Y, Inoko H.	Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behcet's disease susceptibility loci.	Nat Genet	21	298-303	2010
Joshita S, Umemura T, Yoshizawa K, Katsuyama Y, Tanaka E, Nakamura M, Ishibashi H, <u>Ota M</u> ,	Association analysis of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms with primary biliary cirrhosis in Japanese patients.	J Hepatol	53	537-41	2010
Kanda S, Fujimoto K, Komatsu Y, Yasuo M, <u>Hanaoka M</u> , <u>Kubo K</u> .	Evaluation of respiratory impedance in asthma and COPD by an impulse oscillation system.	Intern Med	49	23-30	2010
Chen Y, <u>Hanaoka M</u> , Droma Y, Chen P, Voelkel NF, <u>Kubo K</u> .	Endothelin-1 receptor antagonists prevent the development of pulmonary emphysema in rats.	Eur Respir J	35	904-12	2010
Komatsu Y, Koizumi T, Yasuo M, Urushihata K, Yamamoto H, <u>Hanaoka M</u> , <u>Kubo K</u> , Kawakami S, Honda T, Fujimoto K, Hachiya T.	Malignant hepatic epithelioid hemangioma with rapid progression and fatal outcome.	Intern Med	49	1149-53	2010
Agatsuma T, Koizumi T, Yasuo M, Urushihata K, Tsushima K, Yamamoto H, <u>Hanaoka M</u> , Fukushima M, Honda T, <u>Kubo K</u> .	Successful salvage chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in a malignant pleural mesothelioma patient previously treated with pemetrexed.	Jpn J Clin Oncol	40	1180-3	2010
Koizumi T, Urushihata K, <u>Hanaoka M</u> , Tsushima K, Fujimoto K, Fujii T, <u>Kubo K</u> .	Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphic assessment of pulmonary vascular status in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	Respirology	15	1215-9	2010



<u>花岡正幸.</u>	低酸素性肺血管攣縮と肺高血圧の分子病態と治療法の新展開.	分子呼吸器病	第14巻1号	82~83	2010
漆畑一寿、 <u>花岡正幸.</u>	睡眠時無呼吸症候群：診断と最新治療トレンド.	臨床麻酔	臨時増刊号 3-2010	329~340	2010
<u>久保恵嗣、花岡正幸.</u>	高地医学から学ぶ肺循環の特異性.	日本臨床生理学会雑誌	第40巻第3号	119~127	2010
<u>花岡正幸.</u>	トピックス III. 肺高血圧症薬 1. ポセンタン (トラクリア®).	日本内科学会雑誌	第99巻第7号	1550~1556	2010
<u>花岡正幸.</u>	高地肺水腫.	石井芳樹編 別冊・医学のあゆみ 最新ARDSのすべて.		206~210	2010
<u>花岡正幸.</u>	最新 薬物療法の実際. COPDにおける気管支拡張薬選択のポイント 各薬剤の効果的な使い分けと処方例.	CLINIC magazine	第495巻第11号	40~44	2010
<u>花岡正幸.</u>	治療薬剤 1. 気管支拡張薬.	泉孝英編 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC1 慢性閉塞性肺疾患	改訂第2版	112~120	2010

