

29年間増悪と寛解を繰り返した自己免疫性肺胞蛋白症の一例

- 1) 新潟大学大学院医歯学総合研究科
 - 2) 同医歯学総合病院生命科学医療センター
- 高田俊範¹、田澤立之²、中田 光²

はじめに

自己免疫性肺胞蛋白症は、5年生存率88%と比較的予後の良い疾患である^[1]。本邦の症例では、約30%に自然寛解がみられる^[2]。また全肺洗浄を行った21例の検討によれば、7年後の再燃率は30%以下であった^[3]。

われわれは、全肺洗浄を反復することにより寛解が得られたが、徐々に肺線維症による拘束性障害が増悪した自己免疫性肺胞蛋白症の一例を経験したので報告する。

症例

症例は現在57歳男性、1982年(28歳時)呼吸困難を自覚、翌年6月经気管支肺生検で肺胞蛋白症と診断された。以降1996年まで9回当科に入院し、全肺洗浄を繰り返された。この間、1991年には在宅酸素療法に導入された。2003年、抗GM-CSF自己抗体陽性が判明した。2008年、呼吸状態が改善し在宅酸素療法から離脱したが、2011年2月から再開した。同年6月から12月まで、GM-CSF吸入療法が行われた。本年7月10日、狭心症に対して冠動脈バイパス術が施行された。現在、当科と循環器内科に通院中である。

考案

本症例は、全肺洗浄を反復して呼吸機能、画像所見が改善したにもかかわらず肺線維症が発症していること、肺線維症の程度に左右差があること、GM-CSF吸入治療によりKL-6は低下したが、呼吸機能、画像所見は改善しなかったことが特徴的である。肺胞蛋白症27例の胸部

CTでは、約30%の症例に何らかの線維化病変がみられた^[4]。ただしCTの経過を追っていないため、病変の推移は明らかではない。一方ルイゼッティらは、7年の経過でびまん性肺線維症を発症した例と、肺線維症の肺組織に偶然サーファクタントタンパクを見出し、抗GM-CSF自己抗体陽性が判明した症例を報告している^[5]。本症例の経過から、肺線維症は肺胞蛋白症の病勢とは無関係に進行することが示唆される。また特発性間質性肺炎の中に、無症候性の肺胞蛋白症が紛れている可能性がある。

結論

29年間に渡り、増悪と寛解を繰り返した自己免疫性肺胞蛋白症の一例を経験した。診断後、13年間、30回あまり全肺洗浄を繰り返すことで寛解が得られた。発症28年後、呼吸状態の増悪がみられ、GM-CSF吸入療法を行ったが、効果は明らかでなかった。自己免疫性肺胞蛋白症は、適切な時期に適切な治療を行うことで肺線維症を回避する必要がある。

参考文献

1. Seymour JF, et al. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 215-35.
2. Inoue Y, et al. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 752-62.
3. Beccaria M, et al. Eur Respir J 2004; 23: 526-31.
4. Holbert JM, et al. AJR 2001; 176: 1287-94.
5. Luisetti M, et al. Respir Care 2011; 56: 1608-10.

自己免疫性肺胞蛋白症の血清および気管支肺胞洗浄液中における抗 GM-CSF 自己抗体と病勢に関する研究

- 1) 近畿中央胸部疾患センター呼吸不全・難治性肺疾患研究部
2) 新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

広瀬雅樹¹, 松室昭子¹, 中田光², 新井徹¹, 杉本親寿¹, 北市正則,¹ 審良正則¹, 井上義一¹

はじめに

肺胞蛋白症は自己免疫性 (APAP)、二次性 (SPAP)、先天性 (CPAP)、分類不能と 4 種類に分類されるが、患者の約 90%が GM-CSF に対する自己抗体の存在が病因と考えられる自己免疫性肺胞蛋白症である。自己抗体は患者の血清や肺胞洗浄液中から検出されるが、血清中の抗 GM-CSF 自己抗体値測定は APAP 診断に有用だが病勢と相関しなかった^③。今回、①気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の抗 GM-CSF 自己抗体値を測定し、肺局所病態への関与と測定意義を検討する。また、②無治療期間中に血清中の自己抗体値の減少を認めた症例に対しても検討した。

対象と方法

① APAP 患者 15 名、肺疾患コントロール (CTR) 18 名の血清、BALF 中の抗 GM-CSF 自己

抗体値を ELISA 法で測定し、臨床データとの関係について検討した。②無治療期間中に自己抗体値が減少した 5 症例 (男性 4 名、女性 1 名、年齢: 49 ± 18 歳) の自己抗体値の変動を検討した。

結果

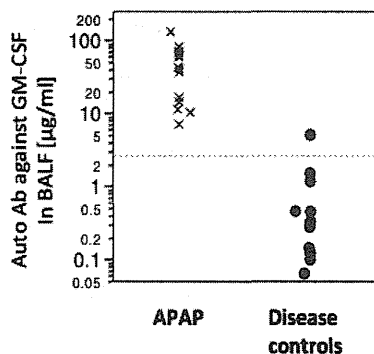
15 名の APAP 患者血清中の抗 GM-CSF 自己抗体値はこれまでの報告通り肺疾患コントロールと比べ顕著に高い値を認めた 40.50 (6.86 - 126.50) μg/ml vs 0.13 (0.00 - 5.01) μg/ml。また、同様に BALF 中における自己抗体値も肺疾患コントロールと比べ顕著に高い値を認めた 0.094 (0.003 - 0.978) μg/ml vs 0.001 (0.000 - 0.106) μg/ml (図 1)。これらの結果を基に近畿中央胸部疾患センターでの APAP に対する血清中、BALF 中のカットオフ値を検討した結果それぞれ、2.58 μg/ml と 0.027 μg/ml となった。

	N (F/M)	Nationality	Age (yrs) mean±SD	Smoking			
				Current	Ex	Never	Unknown
APAP	15 (6/9)	Japanese	55 ± 16	1	9	5	0
Disease controls*	18 (4/14)	Japanese	64 ± 8	3	10	4	1

*Disease controls; Idiopathic pulmonary fibrosis/Usual interstitial pneumonia (IPF/UIP), Idiopathic interstitial pneumonia/Non-specific interstitial pneumonia (IIP/NSIP)

	IPF/UIP	IIP/NSIP
Female	12	2
Male	2	2

Serum



BALF

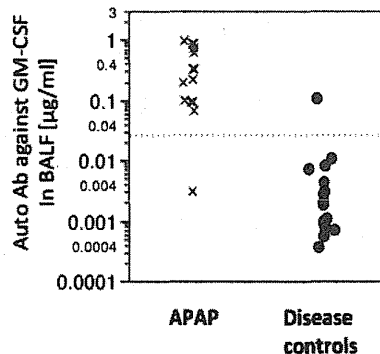


図1. 血清中および肺胞洗浄液中の抗GM-CSF自己抗体値の比較

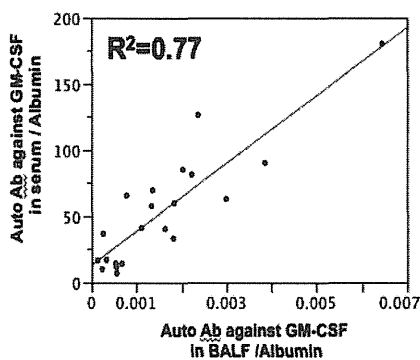
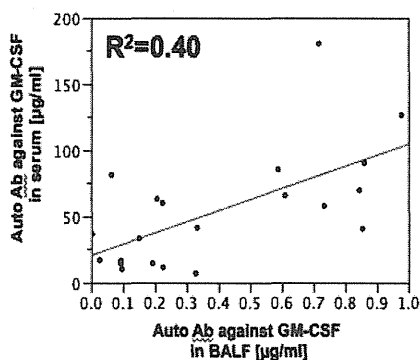


図2. 血清中と肺胞洗浄液中の抗GM-CSF自己抗体値の相関関係

血清中の抗 GM-CSF 自己抗体値と BALF の自己抗体値との関係を検討した結果、 $R^2=0.40$ と血清中と BALF 中の自己抗体との間には相関関係を認めなかった。しかし、血清中、BALF 中の自己抗体値をそれぞれ血清中、BALF 中のアルブミン値を用いて補正すると $R^2=0.77$ と相関関係を認めた (図 2)。

呼吸機能との関係においても BALF 中の自己抗体値を BALF 中のアルブミンで補正した値がより相関関係を認めた (表 1)。

本院において無治療期間中に血清中の抗 GM-CSF 自己抗体値が減少し病状も改善し自然軽快した症例を 5 症例認めた (図 3)。

考案

APAP 患者の血清、BALF 中ともに抗 GM-CSF 自己抗体値は肺疾患コントロールと比べ高い値であることを確認し、BALF 中の値は BALF 中のアルブミン値で補正することにより血清中の値及び、呼吸機能との相関を認めた。

これまで血清中、BALF 中の抗 GM-CSF 自己抗体値が臨床診断に対して有用である事が報告されている (1, 2)。しかし、我々は血清中の自己抗体値が病勢 (Disease Severity Score: DSS) と相関を認めない事を報告している (3)。今回の検討で血清中と BALF 中の自己抗体の値に相関

表1. 肺胞洗浄液中の抗GM-CSF自己抗体値と呼吸機能との関係

	%FVC	%FEV ₁ / FVC	%VC	%DLco	PaCO ₂	PaO ₂	A-aDO ₂
GM Ab in BALF	-0.24 (0.32)	0.31 (0.20)	-0.24 (0.33)	-0.35 (0.19)	-0.15 (0.52)	-0.71 (0.0003)	0.69 (0.0008)
GM Ab in BALF / Alb In BALF	-0.47 (0.04)	0.50 (0.03)	-0.19 (0.03)	-0.18 (0.06)	0.10 (0.67)	-0.29 (0.20)	0.14 (0.54)

Spearman's correlation coefficient (p-value), light green column; p<0.05

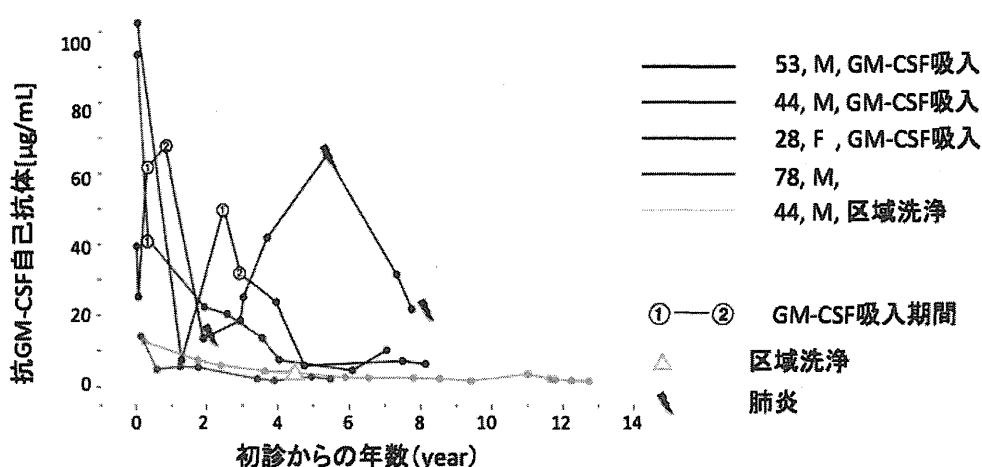


図3. 血清中の抗GM-CSF自己抗体値が軽快した5症例

を認めなかったが、血清、BALF それぞれにおけるアルブミン値で補正を行うことで両者に相関を認めた。また、補正を行った BALF 中の自己抗体値は血清の結果⁹⁾ 同様に DSS との相関を認めなかった。これらの結果は自己抗体が肺局所から全身、全身から肺局所へ移行することを示唆し、APAP を含む PAP が肺疾患であるが、病態解明には全身疾患として認識する必要性があると考えられた。

長期経過観察している APAP 患者において無治療期間中に自己抗体値が減少し、画像所見の

改善が認められる 5 症例を確認した。血清中の自己抗体値が DSS と相関しないことより他のバイオマーカー、無治療期間中の患者背景の精査が今後必要であると考えられる。

結論

血清中の抗 GM-CSF 自己抗体値は DSS と相関を認めない事を本報告書でも記載したが、自己抗体減少症例において身体所見の安定、画像所見の改善を認めることより、今後、血清及び BALF 中の抗 GM-CSF 自己抗体値と画像所見との関連の重要性が示唆された。

謝辞

本研究を行うのに対してご指導ご協力をいただいた先生方に深く感謝申し上げます。

参考文献

1. Kitamura T et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Aug;162(2Pt1):658-62
2. Kitamura T et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med.* 1999 Sep 20;190(6):875-80
3. Inoue Y et al. Characteristic of large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Apr 1;177(7):752-62 (4)

平成24年度研究成果の刊行に関する一覧表

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
Kitaichi M, Shimizu S, Tamaya M, Takaki M, Inoue Y	Pathology of Hypersensitivity Pneumonitis	Om P Sharma	CLINICAL FOCUS SERIES: Hypersen- sitivity Pneumonitis	Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.	New Delhi, India	2013	22-32
井上義一	ランゲルハンス 細胞組織球症	山口 徹、 北原光夫、 福井次矢	「今日の治 療指針」 2013 年版 Vol.55	医学書院	東京	2013	313
井上義一	リンパ脈管筋腫 症	貫和敏博、 杉山幸比古、 門田淳一	呼吸器疾患 最新の治療 2013-2015	南江堂	東京	2013	334-337
井上義一	特発性肺線維症	山口 徹、 北原光夫、 福井次矢	「今日の治 療指針」 2012 年版 Vol.54	医学書院	東京	2012	288-289
井上義一	CASE 25 工務店 勤務歴と肺結核 の既往があり、 労作時呼吸困難 を訴えて来院し た 64 歳男性	永井厚志	第 2 版 New 専門医 を目指すケ ース・メソッ ド・アプロー チ 呼吸器 疾患	日本医事新 報社	東京	2012	233-244
井上義一	リンパ脈管筋腫 症	泉 孝英	ガイドライ ン外来診療 2012	日経メディ カル開発	東京	2012	446-249
井上義一	支持療法とその 意義(肺移植を含 む)	滝澤 始	間質性肺炎 を究める	メジカルビ ュー社	東京	2012	163-167

井上義一	サルコイドーシ スと鑑別される べき疾患 3.特発 性肺線維症	長井苑子	最新医学 別 冊 新しい診 断と医療の ABC/呼吸器 3 サルコイ ドーシス	最新医学社	東京	2012	131-142
井上義一	特発性間質性肺 炎(IIPs)の概念、 定義と新分類	泉 孝英、 坂谷光則、 長井苑子、 北市正則、 井上義一	びまん性肺 疾患の臨床 第4版 診 断・管理・ 治療と症例	金芳堂	京都	2012	83-88
井上義一	特発性非特異性 間質性肺炎 (idiopathic NSIP)	泉 孝英、 坂谷光則、 長井苑子、 北市正則、 井上義一	びまん性肺 疾患の臨床 第4版 診 断・管理・ 治療と症例	金芳堂	京都	2012	123-131
井上義一、 新井 徹	特発性リンパ球 性間質性肺炎 (idiopathic LIP) と未分類 IIPs	泉 孝英、 坂谷光則、 長井苑子、 北市正則、 井上義一	びまん性肺 疾患の臨床 第4版 診 断・管理・ 治療と症例	金芳堂	京都	2012	156-162
辻 泰祐、 杉本親寿、 井上義一	undifferentiated connective tissue disease, lung dominant connective tissue disease, その他 の膠原病	泉 孝英、 坂谷光則、 長井苑子、 北市正則、 井上義一	びまん性肺 疾患の臨床 第4版 診 断・管理・ 治療と症例	金芳堂	京都	2012	198-201
佐々木由美 子、 北市正則、 井上義一	好酸球性肺炎	泉 孝英、 坂谷光則、 長井苑子、 北市正則、 井上義一	びまん性肺 疾患の臨床 第4版 診 断・管理・ 治療と症例	金芳堂	京都	2012	255-260

井上義一	肺胞蛋白症 (pulmonary alveolar proteinosis; PAP)	泉 孝英、 坂谷光則、 長井苑子、 北市正則、 井上義一	びまん性肺 疾患の臨床 第4版 診 断・管理・ 治療と症例	金芳堂	京都	2012	305-311
井上義一	リンパ脈管筋腫 症 (lymphangioloio myomatosis; LAM)	泉 孝英、 坂谷光則、 長井苑子、 北市正則、 井上義一	びまん性肺 疾患の臨床 第4版 診 断・管理・ 治療と症例	金芳堂	京都	2012	318-324
杉本親寿、 井上義一	ランゲルハンス 細胞組織球症	泉 孝英、 坂谷光則、 長井苑子、 北市正則、 井上義一	びまん性肺 疾患の臨床 第4版 診 断・管理・ 治療と症例	金芳堂	京都	2012	312-317
竹内奈緒子、 井上義一	多中心性キャッ スルマン病 (multicentric Castleman's disease)に合併し た肺硝子様化肉 芽腫(pulmonary hyalinizing granuloma)	泉 孝英、 坂谷光則、 長井苑子、 北市正則、 井上義一	びまん性肺 疾患の臨床 第4版 診 断・管理・ 治療と症例	金芳堂	京都	2012	406-409
玉舎 学、 井上義一、 北市正則	若年女性の慢性 過敏症肺炎の一 例	泉 孝英、 坂谷光則、 長井苑子、 北市正則、 井上義一	びまん性肺 疾患の臨床 第4版 診 断・管理・ 治療と症例	金芳堂	京都	2012	457-460
杉本親寿、 北市正則、 井上義一	種々の肺病変を 認めた喫煙関連 びまん性肺疾患 の一例	泉 孝英、 坂谷光則、 長井苑子、 北市正則、 井上義一	びまん性肺 疾患の臨床 第4版 診 断・管理・ 治療と症例	金芳堂	京都	2012	516-520

井上典子、 梶 正美、 小神晴美、 渡辺真理、 関根 優、 白山早起、 藤本陽子、 瀧澤 淳、 牧口智夫、 布施一郎、 中田 光	GMP に基づく CPC の構造と設 備	新潟大学医歯 学総合病院 生命科学医療 センター	細胞プロセ ッシング室 運営マニユ アル	青雲社	東京	2012	18-31
塩谷隆信	オスラー病の診 断と予後	塩谷隆信	遺伝性出血 性末梢血管 拡張症（オス ラー病）の診 療マニユア ル	中外医学社		2011	6-10
塩谷隆信、 佐竹將宏	臨床所見の発現 経過	塩谷隆信	遺伝性出血 性末梢血管 拡張症（オス ラー病）の診 療マニユア ル	中外医学社		2011	37-40
佐藤一洋、 佐野正明、 塩谷隆信	日本における遺 伝性出血性末梢 血管拡張症に合 併する肺動静脈 奇形（2010 年全 国アンケート調 査）	塩谷隆信	遺伝性出血 性末梢血管 拡張症（オス ラー病）の診 療マニユア ル	中外医学社		2011	64-67
石井晴之	好酸球増多	佐藤雅史	極める！胸 部写真の読 み方	秀潤社	東京	2012	147-158

石井晴之	腎病変と胸部	佐藤雅史	極める！胸部写真の読み方	秀潤社	東京	2012	159-168
石井晴之	その他のまれな疾患	滝澤 始	間質性肺炎を究める	メジカルビュー	東京	2012	285-291
石井晴之	インジウム肺	滝澤 始	間質性肺炎を究める	メジカルビュー	東京	2012	249-251
北市正則	特発性間質性肺炎(IIPs)の病理組織学的所見	泉 孝英、坂谷光則、長井苑子、北市正則、井上義一	びまん性肺疾患の臨床、第4版	金芳堂	京都市	2012	100-112
北市正則	膠原病に伴う肺病変の病理組織学的所見	泉 孝英、坂谷光則、長井苑子、北市正則、井上義一	びまん性肺疾患の臨床、第4版	金芳堂	京都市	2012	171-178
北市正則	職業性肺疾患の病理所見	泉 孝英、坂谷光則、長井苑子、北市正則、井上義一	びまん性肺疾患の臨床、第4版	金芳堂	京都市	2012	226-232
北市正則、清水重喜	肺感染症と肉芽腫性肺疾患の病理所見	泉 孝英、坂谷光則、長井苑子、北市正則、井上義一	びまん性肺疾患の臨床、第4版	金芳堂	京都市	2012	360-366
北市正則	肺気腫と気腔開大性肺疾患の病理所見	泉 孝英、坂谷光則、長井苑子、北市正則、井上義一	びまん性肺疾患の臨床、第4版	金芳堂	京都市	2012	380-388

大野聖子、 北市正則	肺動脈圧上昇を きたしたサルコ イドーシスの一 例	泉 孝英、 坂谷光則、 長井苑子、 北市正則、 井上義一	びまん性肺 疾患の臨床、 第4版	金芳堂	京都市	2012	410-414
大野聖子、 北市正則	縦隔の肉芽腫性 炎症・線維化によ り、中枢部の肺動 脈狭窄と肺動脈 圧上昇をおこし たサルコイドー シスの一例	泉 孝英、 坂谷光則、 長井苑子、 北市正則、 井上義一	びまん性肺 疾患の臨床、 第4版	金芳堂	京都市	2012	415-420
和田 広、 中野恭幸、 北市正則	発熱、両側多発性 肺野陰影と好酸 球増加を示した 肝原発の血管肉 腫の一例	泉 孝英、 坂谷光則、 長井苑子、 北市正則、 井上義一	びまん性肺 疾患の臨床、 第4版	金芳堂	京都市	2012	441-446

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
Arai T, Inoue Y, Tachibana, K, Tsuyuguchi K, Nishiyama A, Sugimoto C, Sasaki Y, Kagawa T, Matsuda Y, Hayashi S.	Cytomegalovirus infection during immunosuppressive therapy for diffuse parenchymal lung disease.	Respirology	18(1)	117-124	2013
Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Nei T, Kasahara Y, Motoi N, Hojo M, Urano S, Ishii H, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Nasuhara Y, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Kanazawa H, Ebina M, Yamaguchi E, Kirchner J, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R.	Direct evidence that GM-CSF inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis.	Respir Med.	106(2)	284-293	2012

Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Kasahara Y, Hojo M, Nei T, Nakayama H, Motoi N, Urano S, Eda R, Yokoba M, Tsuchihashi Y, Nasuhara Y, Ishii H, Ebina M, Yamaguchi E, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R.	Reduced GM-CSF autoantibody in improved lung of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis	Eur Respir J.	39(3)	777-780	2012
Tsujino K, Takeda Y, Arai T, Shintani Y, Inagaki R, Saiga H, Iwasaki T, Tetsumoto S, Jin Y, Ihara S, Minami T, Suzuki M, Nagatomo I, Inoue K, Kida H, Kijima T, Ito M, Kitaichi M, Inoue Y, Tachibana I, Takeda K, Okumura M, Hemler ME, Kumanogoh A.	Tetraspanin CD151 protects against pulmonary fibrosis by maintaining epithelial integrity.	Am J Respir Crit Care Med.	186(2)	170-180	2012
Horiuchi-Yamamoto Y, Gemma A, Taniguchi H, Inoue Y, Sakai F, Johkoh T, Fujimoto K, Kudoh S.	Drug-induced lung injury associated with sorafenib: analysis of all-patient post-marketing surveillance in Japan	Int J Clin Oncol.	DOI 10.1007/s 10147-01 2-0438-0		2012

Tachibana K, Arai T, Kagawa T, Minomo S, Akira M, Kitaichi M, Inoue Y.	A case of combined sarcoidosis and usual interstitial pneumonia	Intern Med.	51(14)	1893-1897	2012
Satoh H, Tazawa R, Sakakibara T, Ohkouchi S, Ebina M, Miki M, Nakata K, Nukiwa T.	Bilateral peripheral infiltrates refractory to immunosuppressants were diagnosed as autoimmune pulmonary alveolar proteinosis and improved by inhalation of granulocyte/macrophage -colony stimulating factor.	Intern Med.	51(13)	1737-1742	2012
Wong WF, Kohu K, Nakamura A, Ebina M, Kikuchi T, Tazawa R, Tanaka K, Kon S, Funaki T, Sugahara-Tobinai A, Looi CY, Endo S, Funayama R, Kurokawa M, Habu S, Ishii N, Fukumoto M, Nakata K, Takai T, Satake M.	Runx1 deficiency in CD4+ T cells causes fatal autoimmune inflammatory lung disease due to spontaneous hyperactivation of cells.	J Immunol.	188(11)	5408-5420	2012

Nagata M, Hoshina H, Li M, Arasawa M, Uematsu K, Ogawa S, Yamada K, Kawase T, Suzuki K, Ogose A, Fuse I, Okuda K, Uoshima K, Nakata K, Yoshie H, Takagi R.	A clinical study of alveolar bone tissue engineering with cultured autogenous periosteal cells: coordinated activation of bone formation and resorption	Bone.	50(5)	1123-1129	2012
Nei T, Urano S, Motoi N, Takizawa J, Kaneko C, Kanazawa H, Tazawa R, Nakagaki K, Akagawa KS, Akasaka K, Ichiwata T, Azuma A, Nakata K.	IgM-type GM-CSF autoantibody is etiologically a bystander but associated with IgG-type autoantibody production in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis.	Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.	302(9)	959-964	2012
Nakayama, M, Nawa, T, Chonan, T, Endo, K, Morioka, S, Bando, M, Wada, Y, Shioya, T, Sugiyama, Y, Fukai, S.	Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations as estimated by low-dose thoracic CT screening	Internal Medicine	51	1677-1681	2012
N Kuse, S Abe , Y Setoguchi.	Familial interstitial pneumonia in an adolescent with surfactant protein C gene (Y104H) mutation.	Sarcoidosis Vasc ulitis and Diffuse Lung Diseases			in press

K Moriya, Y Setoguchi.	Pediatric Interstitial lung disease in an infant with novel compound heterozygous ABCA3 gene mutations.	Eur J Ped			In press
Yamada S, Shinya K, Takada A, Ito T, Suzuki T, Suzuki Y, Le QM, Ebina M, Kasai N, Kida H, Horimoto T, Rivailler P, Chen LM, Donis RO, Kawaoka Y.	Adaptation of a duck influenza A virus in quail.	J Virol.	86(3)	1411-1420	2012
Ohta H, Miyauchi E, Ebina M, Nukiwa T.	A case of cutaneous infection caused by mycobacterium szulgai with progression to acute respiratory distress syndrome.	Clin Med Insights Case Rep.	4	29-33	2011
Ohta H, Chiba S, Ebina M, Furuse M, Nukiwa T.	Altered expression of tight junction molecules in alveolar septa in lung injury and fibrosis.	Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.	302(2)	L193-205	2011

T. Nagatomo, T. Saraya, Y. Masuda, K. Yokoyama, S. Hiraoka, M.Nakamura, A. Nakajima, S. Takata, T. Yokoyama, H. Ishii, T. Inami, T. Satoh, H. Kubota, H. Takizawa, H. Goto.	Two cases of bilateral bronchial artery varices: One with and one without bilateral coronary-to-pulmonary artery fistulas. Review and haracterization of the clinical features of bronchial artery varices reported in Japan.	Clinical Radiology	67(12)	1212-1217	2012
Saraya T, Yokoyama T, Ishii H, et al.	A case of malignant Peritoneal mesothelioma revealed with limitation of PET-CT in the diagnosis of thoracic metastasis.	J Thorac Dis 2012:10.3978/j.issn	10.3978/j	issn. 2072-	2012
Nakajima A Saraya T, Takata S, Ishii H, Nakazato Y, Takei H, Takizawa H, Goto H.	The saw-tooth sign as a clinical clue for intrathoracic central airway obstruction.	BMC Research Notes	5	338	2012
Tsujimoto N, Saraya T, Kikuchi K, Takata S, Kurihara Y, Hiraoka S, Makino H, Yonetani S, Araki K, Ishii H, Takizawa H, Goto H.	High resolution CT findings of patients with pulmonary nocardiosis.	J Thorac Dis	10.3978/j	issn. 2072-1439	2012
Kurahara Y, Tachinana K, Kitaichi M, Hayashi S.	Pulmonary diffuse alveolar septal amyloidosis	Internal Medicine	51	1447-1448	2012

Tamiya A, Okamoto I, Miyazaki M, Shimizu S, Kitaichi M, Nakagawa K.	Severe acute interstitial lung disease after crizotinib therapy in a patient with EML4-ALK-positive non-small-cell lung cancer.	J Clin Oncol	31(1)	e15-17	2013
Kurahara Y Tachibana K, Tezuka K, Shimizu S, Kitaichi M, Hayashi S, Suzuki K.	Kikuchi-Fujimoto disease mimicking tuberculosis lymphadenitis	Internal Medicine	51(14)	1927-1930	2012
Hayashi S, Oji Y, Kanai Y, Teramoto T, Kitaichi M, Kawaguchi T, Okada M, Sugiyama H, Matsumura A.	Low Wilms' tumor gene expression in tumor tissues predicts poor prognosis in patients with non-small-cell lung cancer	Cancer Invest	30(2)	165-171	2012
Takahashi Y, Fujii K, Yoshida A, Morisaki H, Kohno Y, Morisaki T.	Artery tortuosity syndrome exhibiting early-onset emphysema with novel compound heterozygous SLC2A10 mutations	Am J Med Genet A	12(10)	35776	2013
Muroya M, Chang K, Uchida K, Bougaki M, Yamada Y.	Analysis of cytotoxicity induced by proinflammatory cytokines in the human alveolar epithelial cell line A549.	Bioscience Trends	6(2)	70-80	2012

Uchida K, Yasunaga H, Miyata H, Sumitani M, Horiguchi H, Matsuda S, Yamada Y.	Impact of remifentanyl use on early postoperative outcomes following brain tumor resection or rectal cancer surgery.	Journal of Anesthesia	26(5)	711-720	2012
Ihara S, Kida H, Arase H et al.	Inhibitory roles of signal transducer and activator of transcription 3 in antitumor immunity during carcinogen-induced lung tumorigenesis.	Cancer Research	72	2990-2999	2012
Shigemura M, Nasuhara Y, Konno S, Shimizu C, Matsuno K, Yamaguchi E, Nishimura M.	Effects of molecular structural variants on serum Krebs von den Lungen-6 levels in sarcoidosis.	J Transl Med	10	111	2012
Morimoto K, Janssen WJ, Terada M	Defective efferocytosis by alveolar macrophages in IPF patients.	Respiratory Medicine	106	1800	2012
Ishida M, Suzuki M, Furumoto A, Tsuchihashi Y, Ariyoshi K, Morimoto K	Transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath increased the diagnostic yield of peripheral pulmonary lesions.	Internal Medicine	51	455	2012