

剖検所見

両肺共に肺胞蛋白症の所見が見られたが、CT所見と一致して右肺と比べ左肺の所見が明らかに強かった。また、閉塞性細気管支炎の所見は細気管支の約40%に認められた。剖検組織の培養及び病理学的にもアスペルギルスの感染が確認された。

対象と方法

対象は47歳時の本症例。末梢中のCD14陽性細胞を分離し、CD11bおよび11c、CD13、CD15、CD16、CD32、CD33、CD64の発現を、flow cytometerを用いて健常者と比較した。また、肺移植時摘出標本を用いて、肺胞マクロファージのCD163、CD206を免疫染色し、健常人や自己免疫性肺胞蛋白症と比較した。健常人は肺癌切除標本、自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)の外科的肺生検検体は、神奈川県立病院機構循環器呼吸器病センターの小倉高志先生から提供を受けた。

結果

末梢血単球表面のCD11bおよび11c、CD13、CD15、CD16、CD32、CD33、CD64は健常人とほぼ同様であり、CD16の発現はやや弱い傾向にあった(Figure 2)。GM-CSF β 鎖欠損の、末梢血単球の分化への影響は小さいと考えられた。

移植時摘出肺と、健常肺、それに自己免疫性肺胞蛋白症の患者の外科的肺生検検体を用いて、CD206を染色したところ、自己免疫性肺胞蛋白症にくらべて線維化部分においてやや強い発現が見られた(健常肺は陽性)(Figure 3)。これは遺伝性肺胞蛋白症では自己免疫性肺胞蛋白症と異なっており、M2マクロファージの関与により線維化が強まる可能性が示唆された^{7,8)}。一方CD163は健常人と比較して発現が弱かったが、自己免疫性蛋白症の患者とは同等であった(data not shown)。

考案

成人の肺胞蛋白症に対する移植の報告は本症例を含めて3症例あり、本症例を含め2症例は再発を来し一例は不明である⁹⁻¹¹⁾。他の二例はいずれも抗GM-CSF自己抗体が発見される以前の症例であり、単純には検討ができないが、肺胞蛋白症による呼吸不全対して肺移植を行った場合は高率に再発する可能性があることを念頭に置くべきである。また、肺移植後に使用する免疫抑制剤の影響で肺胞マクロファージ機能が低下し、肺胞蛋白症を発症することが報告されているが、片肺移植の場合は片側性の肺胞蛋白症も報告されており^{12,13)}、関連があるかもしれない。本症例は特に、遺伝性肺胞蛋白症と確定しているため、患者骨髄由来の肺胞マクロファージの機能回復が見込めない以上、再発は当然であったとも言える。さらに、本症例はアスペルギルス感染症を繰り返しており、肺胞蛋白症に伴う好中球機能の低下が影響を及ぼしていたと思われ¹⁴⁾、移植後に再発した場合は他の肺疾患に対する移植後よりも易感染状態となることにも注意すべきである。

さらに、本症例は発症から数年は自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)と同様の経過であったが、移植前にかけて全肺洗浄の有効性が低下し、肺の線維化とそれに伴う呼吸不全が進行した。移植時摘出肺のマクロファージはM2マクロファージのマーカーであるCD206の染色性がAPAPに比べて強く、線維化の程度の差異に関与している可能性がある^{7,8)}。

また、本症例の再発は明らかな左右差が見られ弟の肺に明らかに強かった。弟の遺伝子は未検査であるが、同様の遺伝子を保有している可能性があること、遺伝性肺胞蛋白症が生直後に発症しないことなどからは、肺胞蛋白症の発症は肺胞マクロファージの機能不全のみならず、例えばII型肺胞上皮細胞でのサーファクタントの産生や代謝の影響も示唆され、治療抵抗例に

対する追加のアプローチとして検討の余地があると思われた。

結論

肺胞蛋白症に対する肺移植手術は肺の線維化を来たした不可逆的な呼吸不全を呈した場合には選択肢となりうるが、再発することを考慮する必要がある。遺伝性肺胞蛋白症では末梢単球の表面マーカーは健常人と変わらないが、肺胞マクロファージは M2 マクロファージが多いと推定され、線維化と関連しているかもしれない。肺胞蛋白症の発症には肺胞マクロファージの機能不全以外の要素の関連も示唆された。

参考文献

1. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008 Apr 1;177(7):752-62.
2. Tanaka T, Motoi N, Tsuchihashi Y, Tazawa R, Kaneko C, Nei T, et al. Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB. *Journal of medical genetics*. 2011 Mar;48(3):205-9.
3. Suzuki T, Maranda B, Sakagami T, Catellier P, Couture CY, Carey BC, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by recessive CSF2RB mutations. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2011 Jan;37(1):201-4.
4. Suzuki T, Sakagami T, Young LR, Carey BC, Wood RE, Luisetti M, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis: pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010 Nov 15;182(10):1292-304.
5. Martinez-Moczygemba M, Doan ML, Elidemir O, Fan LL, Cheung SW, Lei JT, et al. Pulmonary alveolar proteinosis caused by deletion of the GM-CSFRalpha gene in the X chromosome pseudoautosomal region 1. *The Journal of experimental medicine*. 2008 Nov 24;205(12):2711-6.
6. Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, Nogee LM, Wood RE, Zimmerman SL, et al. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. *The Journal of experimental medicine*. 2008 Nov 24;205(12):2703-10.
7. Gibbons MA, MacKinnon AC, Ramachandran P, Dhaliwal K, Duffin R, Phythian-Adams AT, et al. Ly6Chi Monocytes Direct Alternatively Activated Profibrotic Macrophage Regulation of Lung Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;184(5):569-81.
8. Pechkovsky DV, Prasse A, Kollert F, Engel KMY, Dentler J, Luttmann W, et al. Alternatively activated alveolar macrophages in pulmonary fibrosis-mediator production and intracellular signal transduction. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2010;137(1):89-101.
9. Parker LA, Novotny DB. Recurrent alveolar proteinosis following double lung transplantation. *Chest*. 1997 May;111(5):

- 1457-8.
10. Collins J, Hartman MJ, Warner TF, Muller NL, Kazerooni EA, McAdams HP, et al. Frequency and CT findings of recurrent disease after lung transplantation. *Radiology*. 2001 May;219(2):503-9.
 11. Tagawa T, Yamasaki N, Tsuchiya T, Miyazaki T, Matsuki K, Tsuchihashi Y, et al. Living-donor lobar lung transplantation for pulmonary alveolar proteinosis in an adult: report of a case. *Surgery today*. 2011 Aug;41(8):1142-4.
 12. Gal AA, Bryan JA, Kanter KR, Lawrence EC. Cytopathology of pulmonary alveolar proteinosis complicating lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2004 Jan;23(1):135-8.
 13. Bag R, Cagle PT, Allen T, Abrams J, Frost AE et al. De novo alveolar proteinosis in lung transplant recipients.(abstract) *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2003 Jan;22(1):S139.
 14. Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, Berclaz PY, Abe S, Staudt MK, et al. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *The New England journal of medicine*. 2007 Feb 8;356(6):567-79.

波長分散型電子線マイクロアナライザーを用いた 自己免疫性肺胞蛋白症の元素分析

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

森山寛史¹、高田俊範²

はじめに

自己免疫性肺胞蛋白症(aPAP)は、抗 GM-CSF 自己抗体により肺胞マクロファージが分化せず、サーファクタントの異化が障害されて発症する。疫学的に、本疾患は 30 歳代後半、男性、および喫煙者に多い¹⁾。一方、本邦の調査では、喫煙歴と粉塵吸入歴をそれぞれ 51%と 23%に認めた²⁾。しかし、aPAP の発症に粉塵吸入がどのように関与するかは明らかでない。

われわれは、吸入粉塵が aPAP の発症と進展に及ぼす影響を調べるため、肺組織を対象に波長分散型電子線マイクロアナライザー(EPMA-WDS)を用いて元素分析を行った。

対象と方法

対象；国内各施設で aPAP と診断され、肺生検あるいは剖検が行われた症例。なお aPAP の診断は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性稀少肺疾患に関する調査研究班で定められた診断基準に従った。なお、以前特発性 PAP と診断された症例の 90%以上は aPAP であることから、抗 GM-CSF 抗体が測定されていない特発性 PAP の症例も対象とした。

方法；ホルマリン固定した肺組織のパラフィンブロックから、厚さ 3 μ m の連続切片を作成した。肺胞領域と細気管支周囲を主な標的領域として、元素分析を行う。組織アミノ酸(窒素)をグリーンで表した元素マップと病理組織と対比することにより、肺組織のどの部位にどの元素が沈着しているかを定性的・半定量的に明らかにする。

結果

1. 7 例の aPAP、1 例の特発性肺胞蛋白症(sPAP)、さらにもう一例の sPAP(BAL のみ)を解析した。aPAP のうち 2 例は、吸入歴が明らかでなかった。

2. 元素分析の結果では、①すべての症例で O, Fe, Si, Al など一般粉塵に含まれる元素が検出された。②肺組織の HE 標本との比較では、肺胞腔内に広く Fe が分布している像が観察された。③半定量分析による元素ごとの差は、明らかではなかった。④吸入例の有無による差、aPAP と sPAP の差も明らかではなかった。

考案

特発性 PAP では、健常者に比べ肺胞洗浄液中の Fe、トランスフェリン、トランスフェリン受容体、フェリチンなどが高値で、免疫組織学的にも肺組織中にフェリチンが大量に存在していることが示されている³⁾。また、リガンド化されていない鉄は大量の細胞死を招くという報告もあり⁴⁾、検出された鉄が PAP の進展に寄与している可能性が示唆される。

結論

PAP の進展に鉄代謝異常が関与している可能性が示唆された。

謝辞

EPMA-WDS 操作を行った、新潟大学機器分析センター小林正義氏に深謝します。

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. Ghio AJ, et al. Respiratory research 2008;9:10.
4. Kell DB. Archives of toxicology 2010;84:825-89.

IVR 診療に紹介される肺動静脈奇形患者におけるオスラー病保有と奇異性脳塞栓症の頻度に関する研究

大阪大学 放射線診断科

大須賀慶悟

はじめに

遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）は、脳・肺・鼻・皮膚・消化器などの血管病変のため臨床症状が多岐に渡り、受診診療科も一定しない。特に、オスラー病における肺動静脈奇形の合併は、鼻出血に次いでよく知られており、低酸素血症・奇異性脳塞栓・咯血・血胸などの原因になることから、適切な治療を要する疾患である。肺動静脈奇形に対する治療選択肢には、肺切除及びカテーテル塞栓術があるが、現在では、局所麻酔で経皮的に行える低侵襲性と反復が容易なことから、カテーテル塞栓術が第一選択と考えられる。

当院では、従来、内臓・末梢の動脈瘤・血管奇形・出血などの血管病変に対するカテーテル治療は、放射線診断科の IVR 診療班が担当しており、肺動静脈奇形についても、カテーテル塞栓術の適応や施行について、しばしば紹介されている。しかし、紹介元の医師側でオスラー病保有の可能性について必ずしも認識あるいは検索されているわけではなく、患者自身にも遺伝性疾患の一症状である可能性についてはほとんど説明されていないのが現状である。

そこで、本研究では、IVR 診療班に紹介される肺動静脈奇形患者におけるオスラー病保有の頻度、及びオスラー病保有の有無による肺動静脈奇形の形態的特徴や合併症など臨床的特徴の差異について、検討を行った。

対象と方法

2000 年 6 月～2013 年 10 月に画像診断にて「肺動静脈奇形」と診断され、当院 IVR 診療班

にカテーテル塞栓術を目的に紹介された連続 47 名（年齢 12-75 歳、中央値 52 歳）を対象とした。オスラー病の臨床診断基準(Curaçao 分類)に基づいて、1)反復性鼻出血、2)皮膚・粘膜の末梢血管拡張、3)内臓病変、4)1 親等の血縁者の 4 項目中、3 つ以上合致するものを「確診」、2 つ合致するものを「疑診」、2 つ未満は「可能性は低い」と診断した⁽¹⁾。このうち、オスラー病保有の可能性が高い「確診」「疑診」をオスラー病群、「可能性は低い」を非オスラー病群と扱い、両群の年齢層、肺動静脈奇形の個数・サイズ、奇異性塞栓の既往などについて、比較検討した。

結果

臨床診断基準に基づいて、「確診」20 例、「疑診」4 例、「可能性が低い」23 例で、オスラー病群は 24 例(51.1%)、「可能性が低い」は 23 例(48.9%)であった。4 家系 9 名(19.1%)は血縁者で、うち 3 家系 6 名は親子であった。年齢については、オスラー病群で 12～75 歳（中央値 44 歳）、非オスラー病群で 18～75 歳（中央値 63 歳）で、オスラー病群が有意に若かった ($p=0.025$)。性別については、女性の割合が、オスラー病群で 14 例(58.3%)、非オスラー病群で 18 例(78.3%)で、非オスラー病群により多い傾向を認めたが、両群に有意差は認めなかった ($p=0.124$)。

肺動静脈奇形の最大 feeder 径については、オスラー病群で 8mm 未満 18 例(75%)、8mm 以上 6 例(25%)、非オスラー病群で 8mm 未満 21 例(91.3%)、8mm 以上 2 例(8.7%)で、オスラー病

群で 8mm 以上の病変が多い傾向であったが、両群に有意差はなかった($p=0.136$)。Venous sac の最大径については、オスラー病群で 20mm 未満 11 例(45.8%)、20mm 以上 13 例(54.2%)、非オスラー病群で 20mm 未満 19 例(82.6%)、20mm 以上 4 例(17.4%)で、オスラー病群で 20mm 以上の症例が有意に多かった ($p=0.009$)。

病変の個数については、オスラー病群で、単発 11 例(45.8%)、多発 13 例(54.2%) (うち、びまん型 1 例)、非オスラー病群で、単発 17 例(73.9%)、多発 6 例(26.1%) (うち、びまん型 1 例) で、オスラー病群で多発が有意に多く ($p=0.047$)、10 個以上の多発はすべてオスラー病を保有していた。

一方、奇異性脳塞栓症の既往は、全体で 12 例(25.5%)に見られたが、オスラー病群では 6 例(25%)、非オスラー病群では 6 例(26.1%)で、両群に有意差は認めなかった ($p=0.598$)。個数による奇異性脳塞栓症の頻度の違いについては、単発 10 例(35.7%)、多発 2 例(10.5%)で、単発例に多い傾向を認めたが、有意差は認めなかった ($p=0.051$)。最大 feeder 径と奇異性脳塞栓の頻度の関係は、3mm 未満/3-5mm/5-8mm/8mm 以上= 0 例(0%)/5 例(25%)/4 例(23.5%)/3 例(37.5%)で、feeder 径が大きいほど、奇異性脳塞栓症が多い傾向を示したが、一般に「太い」とされる 8mm 以上と 8mm 未満では有意差は見られなかった($p=0.136$)。最大 sac 径と奇異性脳塞栓症の頻度の関係は、20mm 未満 6 例(20%)、20mm 以上 6 例(35.3%)で、20mm 以上で奇異性脳塞栓症が多い傾向を示したが、有意差は見られなかった($p=0.208$)。

実際に行われた治療の内訳は、38 例(84.4%)の大半例でカテーテル塞栓術が施行され、カテーテル塞栓術が困難と判断された大型病変 2 例(4.4%)で外科切除が施行された。非オスラー病群の無症候例 5 例(11.1%)は経過観察を希望された。治療後あるいは経過観察中の奇異性脳塞

栓症の発症は現在認めていない。

考察

オスラー病における肺動静脈奇形の合併頻度は、約 30-50%とされており⁽²⁾、遺伝子型別では、HHT1 型 49%、HHT2 型 11%と、HHT1 で頻度が高い傾向がある⁽³⁾。一方、肺動静脈奇形におけるオスラー病の保有率は約 70%、積極的なスクリーニングにより約 80-90%とされている⁽⁴⁾。

今回の我々の検討では、Curaçao 基準に基づくオスラー病保有の可能性(確診・疑診)は約半数(51%)の患者に認め、IVR の日常診療において遭遇する頻度としては予想外に高い印象であった。従って、塞栓術を目的として肺 AVM の患者が紹介された場合には、常にオスラー病の保有の可能性を念頭において、積極的な問診や理学的所見をとることが重要である。また、臨床診断基準上、確診・疑診と判断される例やその家族、あるいは可能性が低いとされながらも、病変個数が非常に多いものやびまん型と思われる例などについては、遺伝子診断及び遺伝カウンセリングの実施体制の準備を現在検討中である。

肺動静脈奇形においては、脳梗塞・一過性脳虚血発作・脳膿瘍などの奇異性脳塞栓症を起す恐れがあり、特に feeder 径が 3mm 以上や多発例ではリスクが高まると考えられており、予防あるいは再発防止のための治療が必要である。今回の我々の検討では、26%の患者において脳梗塞または脳膿瘍の既往を認めたが、必ずしもオスラー病保有例、多発例や太い feeder 径などの高リスク例で頻度が有意に高まる訳ではなかった。

肺動静脈奇形の治療については、80%以上の症例で、金属コイルやプラグを用いたカテーテル塞栓術が成功しており、低侵襲的で第一選択治療と考えられたが、特に、follow CT で再開通・側副路が疑われる場合、多発病変のうち一部が残存している場合、オスラー病保有者にお

いて新規再発が疑われる場合などは、症状や病変の再発について長期的な観察を欠かさないとともに、適切な時期に追加治療を考慮することも重要である。

結論

塞栓術を目的としてIVR診療に紹介される肺動脈奇形患者の約半数は臨床診断上、オスラー病保有者と考えられた。オスラー病保有者では、若年者・多発・20mm以上のsacが有意に多かったが、奇異性脳塞栓症は、必ずしもオスラー病保有・個数・サイズに依存せず、予防・再発防止を目的として低侵襲的なカテーテル塞栓術を第一選択として考慮すべきである。オスラー病保有に関する厳密な診断や、遺伝子型-表現型対比などの評価のためには、日常診療における遺伝子診断の導入が今後の課題である。

参考文献

1. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011;48:73-87
2. Shovlin CL. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2010;24:203-19
3. Cottin V, Dupuis-Girod S, Lesca G, et al. Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler disease). *Respiration* 2007;74:361-78.
4. Pollak JS, Saluja S, Thabet A, et al. Clinical and anatomic outcomes after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol* 2006 Jan;17:35-44.

平成24年度～25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
Kitaich M, Shimizu S, Tamaya M, Takaki M, Inoue Y.	Pathology of hypersensitovity pneumonitis.	Sharma Om P	Clinical FocusSeries: Hypersen-sitivity Pneumonitis	Jaypee Brothers Medical Publishers (P) LTD	New Delhi	2013	22-32
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
新井 徹、 井上義一	肺胞蛋白症	泉 孝英	今日の診療 のために ガ イドライン 外来診療 2013	日経メディ カル開発	東京	2013	430-432
井上義一	特発性間質性肺炎	永井良三、 大田 健	疾患・症状別 今日の治療 と看護（改訂 第3版）	南江堂	東京	2013	388-390
圓城寺若奈、 守屋順子、 井上義一、 中村しをり	第Ⅶ章-IIPsの看 護 2.その2	杉山幸比古	特発性間質 性肺炎の治 療と管理	克誠堂出版	東京	2013	195-200
井上義一	X. IPFと鑑別が 必要な疾患 1.特発 性間質性肺炎の 新しい分類	杉山幸比古	特発性肺線 維症(IPF) 改訂版	医薬ジャー ナル社	大阪	2013	208-211
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	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 ポ ケット判	医学書院	東京	2012	288-289

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	446-449
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	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
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(lymphangiomyomatosis; 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

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
中田 光	肺胞蛋白症 (PAP)		全部見える 呼吸器疾患	成美堂出版	東京	2013	149-151
中田 光、 田澤立之	抗酸菌感染症、 結核	小川 聡	内科学書 (改訂第8 版)	中山書店	東京	2013	72-74
中田 光	肺胞蛋白症	矢崎義雄	内科学 (第10版)	朝倉書店	東京	2013	814-816
塩谷隆信	肺動静脈瘻(肺動 静脈奇形)	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	440-444
塩谷隆信	肺動静脈瘻(肺動 静脈奇形)	北村 諭、 巽浩一郎、 石井芳樹編集	医学のあゆ み呼吸器疾 患・states of arts・ver.6.	医歯薬出版 社	東京	2013	304-307
塩谷隆信	遺伝性出血性末 梢血管拡張症(オ スラー病)	朝倉英策編集	血栓止血学	中外医学社	東京	2013	152-160
瀬戸口靖弘	抗炎症免疫抑制 薬	貫和敏博、 杉山幸比古、 門田淳一編	呼吸器疾患 最新の治療 2013-2015	南江堂	東京	2013	90-96
瀬戸口靖弘	閉塞性細気管支 炎	山口 徹、 北原光夫、 福井次矢編	今日の治療 指針 2013	医学書院	東京	2013	297
瀬戸口靖弘	乳び胸	北村 諭、 巽浩一郎、 石井芳樹編	呼吸器疾患 State of Art 医学のあゆ み	医歯薬出版	東京	2013	341-343
瀬戸口靖弘	6分間歩行試験	杉山幸比古編	特発性間質 性肺炎の治 療と管理	克誠堂出版	東京	2013	19-24
瀬戸口靖弘	呼吸器疾患	感受性遺伝子 永井厚志編	Annual Review 2012 呼吸器	中外医学社	東京	2012	14-18

瀬戸口靖弘	ヘルマンスキー パドラック症候 群	酒井文和編	稀な呼吸器 関連疾患	克誠堂	東京	2012	70-76
森崎裕子、 森崎隆幸	肺高血圧症の遺 伝子解析	中西宣文	肺高血圧症 の臨床	医薬ジャー ナル	大阪	2013	53-62
田澤立之	肺胞蛋白症	山口 徹、 北原光夫、 福井次矢編	今日の治療 指針 2013 年 版	医学書院	東京	2013	311-312
田澤立之	肺胞蛋白症	貫和敏博、 杉山幸比古、 門田淳一編	呼吸器疾患 最新の治療 2013-2015	南江堂	東京	2013	331-333
石井晴之	間質性肺炎とそ の急性増悪	滝澤 始	Acute on Chronic で切 った呼吸器 診療マニュ アル	文光堂	東京	2013	57-77
新井 徹	臨床検査・血液検 査	長井苑子、 北市正則、 井上義一編集	びまん性肺 疾患の臨床 第4版	金芳堂	京都市	2012	30-34
新井 徹	合併症、副作用対 策と日常診療	長井苑子、 北市正則、 井上義一編集	びまん性肺 疾患の臨床 第4版	金芳堂	京都市	2012	62-64
新井 徹	剥離性間質性肺 炎 (Desquamative interstitial pneumonia ; DIP)	長井苑子、 北市正則、 井上義一編集	びまん性肺 疾患の臨床 第4版	金芳堂	京都市	2012	138-143
新井 徹	Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy による急性呼吸 不全を呈した胃 癌の一剖検例	長井苑子、 北市正則、 井上義一編集	びまん性肺 疾患の臨床 第4版	金芳堂	京都市	2012	482-485

新井 徹	無症状で軽快し、多発性浸潤陰影を呈した壊死性サルコイド肉芽腫症の一例	長井苑子、北市正則、井上義一編集	びまん性肺疾患の臨床第4版	金芳堂	京都市	2012	421-424
新井 徹	カレー粉への過敏性の関与が考えられたNSIPの一例	長井苑子、北市正則、井上義一編集	びまん性肺疾患の臨床第4版	金芳堂	京都市	2012	431-435
北市正則	特発性間質性肺炎(IIPs)の病理組織学的所見	びまん性肺疾患研究会編	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	びまん性肺疾患研究会編	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。病理組織学的所見	びまん性肺疾患研究会編	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	びまん性肺疾患研究会編	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	びまん性肺疾患研究会編	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	肺門リンパ節腫大により中枢部の肺動脈狭窄を起し、肺動脈圧上昇をきたしたサルコイドーシスの一例	びまん性肺疾患研究会編	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	びまん性肺疾患研究会編	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、両側多発肺 野陰影と好酸球 増多を示した肝 原発の血管肉腫 の一例	びまん性肺疾 患研究会編	びまん性肺 疾患の臨床 第4版	金芳堂	京都市	2012	441-446
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	びまん性肺疾 患研究会編	びまん性肺 疾患の臨床 第4版	金芳堂	京都市	2012	516-520

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, Sugimoto C, Inoue Y, Nakao K, Takeuchi N, Matsumuro A, Hirose M, Nakata K, Hayashi S.	CYFRA 21-1 as a disease severity marker for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis.	Respirology	19(2)	246-252	2014
Tomohiro Handa, Takeshi Nakatsue, Motoo Baba, Toshinori Takada, Koh Nakata, Haruyuki Ishii.	Clinical features of three cases with pulmonary alveolar proteinosis secondary to myelodysplastic syndrome developed during the course of Behçet's disease.	Respiratory Investigation	52(1)	75-79	2014
Arai T, Inoue Y, Sasaki Y, Tachibana K, Nakao K, Sugimoto C, Okuma T, Akira M, Kitaichi M, Hayashi S.	Predictors of the clinical effects of pirfenidone on idiopathic pulmonary fibrosis.	Respiratory Investigation	52(2)	136-143	2014
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
Swigris JJ, Lee HS, Cohen M, Inoue Y, Moss J, Singer L, Young LR, McCormack FX.	St. George's Respiratory Questionnaire has Longitudinal Construct Validity in Lymphangioleiomyoma- tosis.	Chest	143(6)	1671-1678	2013

Young LR, Lee HS, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP 3rd, Goldberg HJ, Downey GP, Swigris JJ, Taveira-Dasilva AM, Krischer JP, Trapnell BC, McCormack FX.	Serum VEGF-D concentration as a biomarker of lymphangioliomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioliomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial.	The Lancet Respiratory Medicine		DOI 10.1016/S2213-2600(13)70090-0	2013
Matsuda Y, Tachibana K, Sasaki Y, Tsuyuguchi K, Kitaichi M, Inoue Y	Tracheobronchial lesions in eosinophilic pneumonia.	Respiratory Investigation		DOI 10.1016/j.resinv.2013.05.006	2013
Takeuchi N, Arai T, Kitaichi M, Inoue Y	A comorbid case of multicentric Castleman's disease and pulmonary hyalinising granuloma successfully treated with tocilizumab and corticosteroid.	BMJ Case Rep		doi:10.1136/bcr-2013-010233	2013
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.	18(4)	743-749	2013
Tokura S, Okuma T, Akira M, Arai T, Inoue Y, Kitaichi M.	Utility of expiratory thin-section CT for fibrotic interstitial pneumonia.	Acta Radiologica		DOI:10.1177/0284185113512300	2013

Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bouros D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias.	An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias.	Am J Respir Crit Care Med	188(6)	733-748	2013
Nei T, Urano S, Itoh Y, Kitamura N, Hashimoto A, Tanaka T, Motoi N, Kaneko C, Tazawa R, Nakagaki K, Arai T, Inoue Y, Nakata K.	Light chain (κ/λ) ratio of GM-CSF autoantibodies is associated with disease severity in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis.	Clim Immunol	149(3PB)	357-364	2013

<p>Tazawa R, Inoue Y, Arai T, Takada T, Kasahara Y, Hojo M, Ohkouchi S, Tsuchihashi Y, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Ishii H, Nei T, Morimoto K, Nasuhara Y, Ebina M, Akira M, Ichiwata T, Tatsumi K, Yamaguchi E, Nakata K.</p>	<p>Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled GM-CSF therapy.</p>	<p>Chest</p>		<p>doi: 10.1378/ chest.13- 0603</p>	<p>2013</p>
<p>Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Nei T, Kasahara Y, Motoi N, Hojo M, Urano S, Isii 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.</p>	<p>Direct evidence that GM-CSF inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis.</p>	<p>Respir Med.</p>	<p>106(2)</p>	<p>284-293</p>	<p>2012</p>

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
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	1893-1897	2012