

B. 研究方法

2012年1月から2013年12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例および、2013年1月から12月の間に製薬企業による医薬品副作用症例報告に報告された、全国の医療機関で診断された薬剤性肺障害62例の計71例をケースカードにより解析した。男性57例、女性14例で、平均年齢は70.7歳であった。

(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。課題名:薬剤性間質性肺疾患の発症に関連するバイオマーカーの探索研究。承認日時および番号:2011年10月4日、No.342。)、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

自覚症状としては呼吸困難38例(53.5%)、咳嗽38例(53.5%)、発熱34例(47.9%)が多かったが、無症状の例も15例(21.1%)認めた(Table 1)。

Table 1. 自覚症状(重複あり)

	症例数(割合)
呼吸困難	38(53.5%)
咳嗽	38(53.5%)
発熱	34(47.9%)
食欲低下	6(8.5%)
喀痰	3(4.2%)
無し	15(21.1%)

合併症もしくは既往歴として呼吸器疾患を有する症例は30例(42.3%)、喫煙歴を有する症例は44例(62.0%)であった。原因薬剤は抗悪性腫瘍薬46例(64.8%)、漢方薬14例(19.7%)、抗微

生物薬3例(4.2%)、その他8例(11.3%)であった(Fig. 1)。分子標的薬に分類される薬剤が原因であった症例は17例(23.9%)であった。

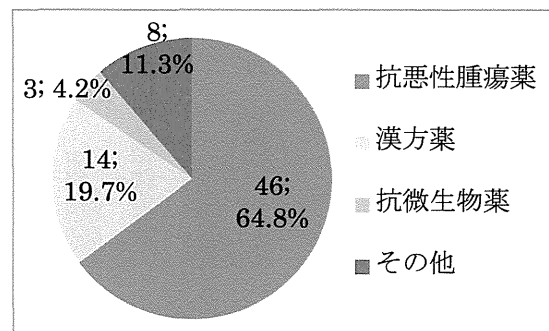


Figure 1 原因薬剤別症例数

薬剤投与開始から発症までの期間は3日から1420日で、中央値は50日であった。投与後50日以内に50%の症例が、180日以内に約90%の症例が発症していた(Fig. 2)。

血清KL-6、SP-D、SP-Aはそれぞれ58例、29例、11例で測定され、その平均値は935.6 U/mL、133.6 ng/mL、66.1 ng/mLと増加していた(Table 2)。

Table 2. 血清学的検査

検査項目(単位)	平均値±標準偏差
測定症例数	
KL-6 (U/mL)	935.6 ± 1,247
58例	
SP-D (ng/mL)	133.6 ± 108.8
29例	
SP-A (ng/mL)	66.1 ± 23.2
11例	

KL-6、SP-D、SP-Aが正常範囲の症例もそれぞれ19例、15例、2例認めたが、3つの検査値すべて正常の症例は認めなかった。

胸部高分解能CTによる画像検査では、58例(81.7%)が両側性のスリガラス影、浸潤影であったが、片側性の陰影の症例も9例(12.7%)認めた。

18例に気管支肺胞洗浄(BAL)検査が施行さ

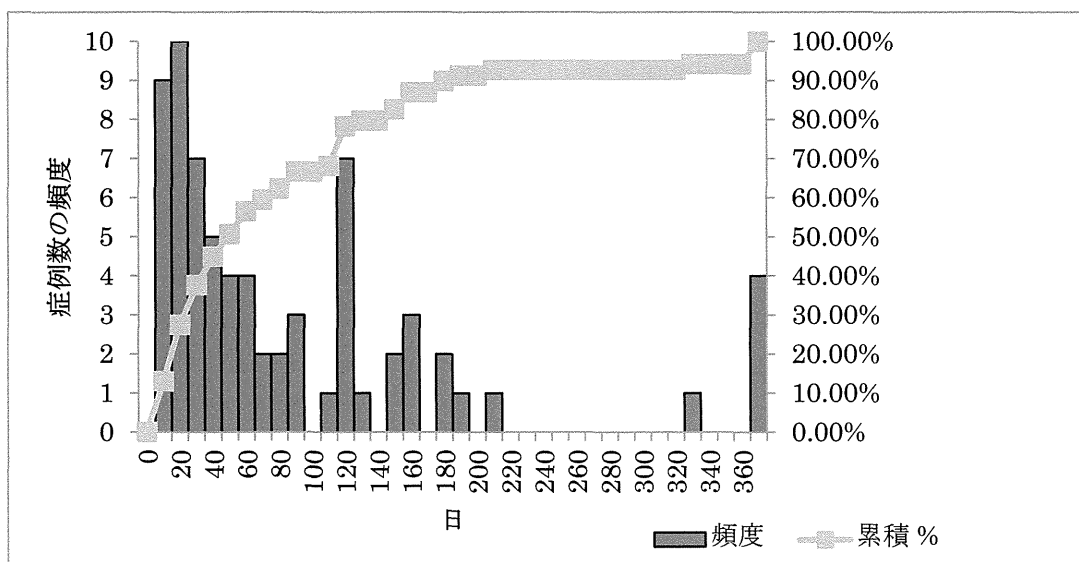


Figure 2 薬剤投与から発症までの日数

れ、平均総細胞数は $1.7 \times 10^6/\text{mL}$ と増加していた。細胞分画ではリンパ球増多（15%以上）を16例、好酸球増多（1%以上）を14例、好中球増多（3%以上）を11例で認め、多彩な所見であった。

薬剤リンパ球刺激試験（DLST）は25例に施行され、12例で陽性であった。

治療としては69例（97.2%）で被偽薬が中止され、31例（43.7%）で副腎皮質ステロイドが使用された。人工呼吸管理を要した症例は1例（1.4%）のみであった。

予後は68例（95.8%）で治癒もしくは軽快であったが、2例（2.8%）が死亡した（Fig. 3）。

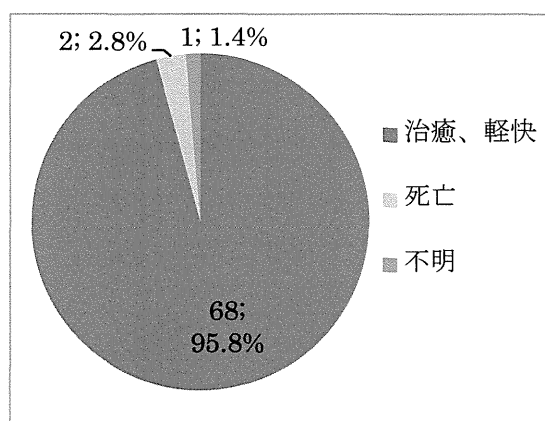


Figure 3 予後

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) 原因となる薬剤投与後（約90%の症例が半年以内に）呼吸困難、咳嗽、発熱で発症する。
- 2) 原因薬物は多彩であったが、抗悪性腫瘍薬、漢方薬が高頻度であった。また分子標的薬も高頻度であった。
- 3) すべての症例で血清KL-6、SP-D、SP-Aのうちいずれかが増加していた。
- 4) 高分解能CTでは両側性にスリガラス影や浸潤影を認める例が多かった。
- 5) BALの細胞分画に一定の傾向はなかった。
- 6) DLSTは25例中12例で陽性であった。
- 7) 被偽薬の中止や、副腎皮質ステロイド投与により、ほとんどの症例が改善したが、2例（2.8%）の死亡例も認めた。

すなわち薬剤性肺障害の臨床像は多彩であり、確定診断は必ずしも容易ではない。基礎疾患である肺病変の悪化や、感染症などと十分に鑑別する必要がある。

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

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DLSTを施行した25例のうち陽性は12例のみであり、陽性率は低かった。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。

今回の検討からは抗悪性腫瘍薬など高頻度に薬剤性肺障害をきたす薬剤を投与されてから半年以内の経過で、胸部CTで両側性の陰影を呈し、血清学的にKL-6、SP-D、SP-Aのいずれかが増加している患者では、本症を積極的に鑑別する必要があることが示唆された。

平成24年度厚生労働省科学研究費補助金、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「薬剤性肺障害に関する包括的研究」において、信州大学の太田正穂らは薬剤性肺障害発症者と、健常人のHLAアリル保有率を比較し、発症者で有意に保有率が増加しているHLAアリルを見出している（HLA-DRB1*04:05とHLA-DQB1*04:01）。また分子標的薬ゲフィチニブやエルロチニブなどの薬剤を投与しても薬剤性肺障害を発症しなかった患者と、健常人のHLAアリル保有率を比較し、発症しなかった患者群で有意に保有率が低下しているHLAアリルを見出している（HLA-DRB1*15:01とHLA-DQB1*06:02）。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と思われる。

治療として原因薬剤の中止はほとんどの症例で行われた。近年上市された分子標的薬エベロリムスは、投与された患者のうち約半数という非常に高頻度で薬剤性肺障害をきたす薬剤である。その一方、軽症例では投与継続、もしくは休薬後の再投与が可能とされており、従来の薬剤性肺障害の治療とは大きく異なる。今回の検討では抗悪性腫瘍薬が原因薬剤の過半数を占めており、その薬剤の投与の可否は患者の予後に

大きな影響を与える。したがって今後は軽症薬剤性肺障害における原因薬剤の再投与の可能性も検討していく必要があると思われる。

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。原因薬剤投与歴、血清学的検査所見、画像所見などより総合的に診断することが求められる。また治療についても、エベロリムスが原因の軽症例において原因薬剤継続も検討されるようになってきた。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および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

Lee JH, [Hanaoka M](#), Kitaguchi Y, Kraskauskas D, Shapiro L, Voelkel NF, Taraseviciene-Stewart L. Imbalance of apoptosis and cell proliferation contributes to the development and persistence of emphysema. *Lung* 2012; 190: 69-82.

Ushiki1 A, Koizumi T, Yamamoto H, [Hanaoka M](#), Kubo K, Matsushita M. Superior mesenteric artery syndrome following initiation of cisplatin-containing chemotherapy: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2012; 6: 14.

Ito M, [Hanaoka M](#), Droma Y, Kobayashi N, Yasuo M, Kitaguchi Y, Horiuchi T, Ikegawa K, Katsuyama Y, Kubo K, Ota M. The association of Toll-like receptor 4 gene polymorphisms with the development of emphysema in Japanese

subjects: a case control study. BMC Res Notes 2012; 5: 36.

Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kubo K. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2012; 7: 283-9.

Wada Y, Koizumi T, Yokoyama T, Urushihata K, Yamamoto H, Hanaoka M, Kubo K. Synchronous gastrointestinal stromal tumor and primary lung adenocarcinoma. Intern Med 2012; 51: 2407-10.

Kitaguchi Y, Taraseviciene-Stewart L, Hanaoka M, Natarajan R, Kraskauskas D, Voelkel NF. Acrolein induces endoplasmic reticulum stress and causes airspace enlargement. PLoS One 2012; 7: e38038.

Hanaoka M, Ito M, Droma Y, Ushiki A, Kitaguchi Y, Yasuo M, Kubo K. Comparison of gene expression profiling between lung fibrotic and emphysematous tissues sampled from patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. Fibrogenesis Tissue Repair 2012; 5: 17.

Hanaoka M, Droma Y, Basnyat B, Ito M, Kobayashi N, Katsuyama Y, Kubo K, Ota M. Genetic variants in EPAS1 contribute to adaptation to high-altitude hypoxia in Sherpas. PLoS One 2012; 7: e50566.

花岡正幸. COPDに合併する肺高血圧症とは. medicina 第49巻第3号 第430頁～第432頁 2012年.

花岡正幸. 肺高血圧症の分類と診断. 呼吸器内科 第21巻第2号 第108頁～第112頁 2012年.

花岡正幸. 肺高血圧症診断と治療の進歩. 呼吸 第31巻第6号 第525頁～第531頁 2012年.

立石一成、小泉知展、漆畑一寿、山本 洋、花岡正幸、久保恵嗣. 診断および治療経過を観察できた肺腺癌小腸転移の1例. 肺癌 第52巻第3号 第310頁～第314頁 2012年.

花岡正幸. 呼吸器内科 : EVIDENCE UPDATE 肺高血圧症. 呼吸器内科 第22巻第4号 第313頁～第319頁 2012年.

Voelkel . F N, Mizuno S, Yasuo M :Does drug-induced emphysema exist. Eur Respir J 42 :1464-1468 2013

久保恵嗣、弦間昭彦、酒井文和、徳田 均 : 薬剤性肺障害. 呼吸32(2) :116-125 2013

久保恵嗣、花岡正幸 : 【薬剤性肺障害の臨床】急性の経過を呈する薬剤性肺障害. 呼吸と循環61(4) :325-334 2013

花岡正幸 : 【内科診療にガイドラインを生かす】呼吸器疾患 薬剤性肺障害 . Medicina50(11) :136-140 2013

2. 学会発表

伊東理子, 花岡正幸, 太田正穂, 小林信光, 徳田均, 平井一也, 巽浩一郎, 河野修興, 久保恵嗣. 薬剤性肺障害における分子遺伝学的検討. 第109回日本内科学会総会・講演会 2012年4月 京都市.

小林信光, 花岡正幸, 太田正穂, 牛木淳人, 伊東理子, 平井一也, 徳田均, 巽浩一郎, 河野修

興，久保恵嗣．薬剂性肺障害における分子遺伝学的検討．第52回日本呼吸器学会学術講演会
2012年4月 神戸市．

小林信光，花岡正幸，太田正穂，雲登卓瑪，伊東理子，勝山喜彦，小林俊夫，久保恵嗣．高地肺水腫の分子遺伝学的検討．第32回日本登山医学会学術集会 2012年6月 福岡市．

池田麻里子、市山崇史、立石一成、横山俊樹、牛木淳人、漆畑一寿、山本洋、花岡正幸、小泉知展、久保恵嗣 : ポスター発表 抗リウマチ薬による薬剂性肺炎の臨床的特徴（当科で経験した薬剂性肺炎の臨床的検討～抗リウマチ薬による特徴を中心に）
第110回日本内科学会総会・講演会 2013年4月12日 - 13日 東京国際フォーラム 東京．

池田麻里子、市山崇史、立石一成、横山俊樹、牛木淳人、漆畑一寿、山本洋、花岡正幸、久保恵嗣 : ポスター発表 抗リウマチ薬による薬剂性肺炎の臨床的特徴
第53回日本呼吸器学会学術講演会2013年 4月19日 - 21日 東京国際フォーラム 東京．

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許登録

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

薬剤性肺障害に関する包括的研究

平成24～25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26 (2014) 年 3 月

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
巽浩一郎	肺血栓塞栓症	井上博, 許俊鋭, 檜垣實男, 代田浩之, 筒井裕之	今日の循環器疾患 治療指針第3版	医学書院	東京	2013	819-821
巽浩一郎	原発性肺泡低換気症 候群.	貫和敏博, 杉山幸比古, 門田淳一	呼吸器疾患の最新 の治療2013-2015	南江堂	東京	2013	217-218
巽浩一郎	肺高血圧症.	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	433-435
巽浩一郎	睡眠時無呼吸症候群	岡庭豊, 荒瀬康司, 三角和雄	year note TOPICS 2013-2014 内科-外 科 疾患 3rd edition. year note 2014 23rd edition 付録	株式会社 メディッ クメディア	東京	2013	284
巽浩一郎	肺高血圧症・肺性心	矢崎義雄	内科学 第10版	朝倉書店	東京	2013	842-844
巽浩一郎	肺動静脈瘻	矢崎義雄	内科学 第10版	朝倉書店	東京	2013	844-846
巽浩一郎	COPDの疫学	橋本修	慢性閉塞性肺疾患 COPDのマネジメン ト改訂3版	医薬ジャ ーナル社	東京	2013	39-44
巽浩一郎	肺血栓塞栓症	北村聖	臨床病態学1巻第2版	ヌーヴェル ヒロカワ	東京	2013	313-326
巽浩一郎	呼吸器病のとらえ方	監修: 斉藤陽 久, 著: 鈴木 範孝	新版フローポリュ ーム・カーブの理論と 使い方	真興交易 （株）医書出 版部	東京	2013	3-4
須田理香, 巽浩一郎	肺血栓塞栓症.	北村諭, 巽浩一郎, 石井芳樹	別冊：医学のあゆみ 呼吸器疾患 state of arts vol.6	医歯薬出 版株式會 社	東京	2013	311-314
津島健司	急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)	北村諭, 巽浩一郎, 石井芳樹	別冊：医学のあゆみ 呼吸器疾患 state of arts vol.6	株式会社メ ディックメ ディア	東京	2013	476-477
栗本遼太 関根郁夫	胸腔内甲状腺腫	北村諭, 巽浩一郎, 石井芳樹	別冊：医学のあゆみ 呼吸器疾患 state of arts vol.6	株式会社メ ディックメ ディア	東京	2013	476-477
巽浩一郎	呼吸器の解剖	医療情報科 学研究所	病気がみえるvol.4呼 吸器 第2版	株式会社メ ディックメ ディア	東京	2013	2-21
巽浩一郎	肺循環障害総論	医療情報科 学研究所	病気がみえるvol.4呼 吸器 第2版	株式会社メ ディックメ ディア	東京	2013	252

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
巽浩一郎	肺高血圧症	医療情報科学 研究所	病気がみえるvol.4呼吸 器 第2版	株式会社メ ディックメ ディア	東京	2013	253
巽浩一郎	肺水腫	医療情報科学 研究所	病気がみえるvol.4呼吸 器 第2版	株式会社メ ディックメ ディア	東京	2013	258-261
巽浩一郎	急性肺損傷/急性呼吸窮 迫症候群(ALI/ARDS)	医療情報科学 研究所	病気がみえるvol.4呼吸 器 第2版	株式会社メ ディックメ ディア	東京	2013	262-265
巽浩一郎	肺動静脈瘻	医療情報科学 研究所	病気がみえるvol.4呼吸 器 第2版	株式会社メ ディックメ ディア	東京	2013	273-275
巽浩一郎	換気異常総論	医療情報科学 研究所	病気がみえるvol.4呼吸 器 第2版	株式会社メ ディックメ ディア	東京	2013	276
巽浩一郎	睡眠時無呼吸症候群 (SAS)	医療情報科学 研究所	病気がみえるvol.4呼吸 器 第2版	株式会社メ ディックメ ディア	東京	2013	277-281
巽浩一郎	過換気症候群	医療情報科学 研究所	病気がみえるvol.4呼吸 器 第2版	株式会社メ ディックメ ディア	東京	2013	282-283
巽浩一郎	禁煙治療	医療情報科学 研究所	病気がみえるvol.4呼吸 器 第2版	株式会社メ ディックメ ディア	東京	2013	336-339
巽浩一郎	呼吸器疾患 最近の動向	巽浩一郎	今日の治療指針2013	医学書院	東京	2013	272-274
坂尾誠一郎	肺動脈性肺高血圧症	巽浩一郎	今日の治療指針2013	医学書院	東京	2013	315-316
田邊信宏	肺血栓塞栓症	巽浩一郎	今日の治療指針2013	医学書院	東京	2013	316-318
笠原靖紀	肺動静脈瘻	巽浩一郎	今日の治療指針2013	医学書院	東京	2013	318
巽浩一郎 田邊信宏 他	肺高血圧症治療ガイド ライン(2012年改訂版)	日本循環器学 会, 日本呼吸 器学会, 他	循環器病の診断と診療 に関するガイドライン	日本循環器 学会, 日本 呼吸器学会 , 他		2013	1-69
市村康典 巽浩一郎	肺高血圧と肺移植	中西宣文	肺高血圧症の臨床	医薬ジャー ナル社	大阪	2013	158-173
市村康典 巽浩一郎	呼吸器疾患に伴う肺高 血圧症.	中西宣文	肺高血圧症の臨床	医薬ジャー ナル社	大阪	2013	267-280
巽浩一郎	労作時息切れを訴え来 院した45歳女性	編集:永井厚 志	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[第2 版]	日本医事新 報社	東京	2012	260-266
巽浩一郎	睡眠時無呼吸症候群	監修:門脇隆, 小室一成, 宮 地良樹	診療ガイドライン UP-TO-DATE 2012-2013	メディカ ルレビュー 社	大阪	2012	337-340

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
巽浩一郎	各種病態に対する呼吸管理法 2. COPD	編集：日本胸部外科学会・日本呼吸器学会・日本麻酔科学会合同呼吸療法認定士認定委員会	新呼吸療法テキスト	アトムス	東京	2012	256-259
巽浩一郎	慢性閉塞性肺疾患（肺気腫）	監修：齋藤康	わかりやすい疾患と処方薬の解説 病態・薬物治療編	アークメディア	東京	2012	143-146
Tatsumi K	Persistent Cough -Chronic Cough-Sputum	Health and Labour Sciences Research Grant: Research on the standardization of traditional Japanese medicine promoting integrated medicine	extbook of Traditional Japanese Medicine Part1:Kampo			2012	121-123
巽浩一郎	遷延性咳嗽・慢性咳嗽・喀痰	編集：平成22・23年度厚生労働科学研究費補助金地域医療基盤開発推進研究事業「総合医療を推進するための日本伝統医学の標準化」研究班	日本伝統医学テキスト 漢方編			2012	62-64
齋藤好信, 弦間昭彦	副作用概論 薬効群別副作用 抗がん薬 肺障害		医薬品副作用学(第2版)-薬剤の安全使用アップデート-	日本臨床社	大阪	2012	159-165
弦間昭彦	特論 癌分子標的治療薬の副作用		医薬品副作用学(第2版)-薬剤の安全使用アップデート-	日本臨床社	大阪	2012	761-765
齋藤好信, 弦間昭彦	第V章 副作用のマネジメント 6. 肺毒性		がん診療UP TO DATE-	日経メディカルブックス	東京	2013	778-786
齋藤好信, 弦間昭彦	Everolimusによる肺障害 臨床的特徴, 診断, 治療について	永井厚志 巽浩一郎 桑野和善 高橋和久	Annual Review 2013 呼吸器	中外医学社	東京	2013	125-130

雑誌 2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Voelkel . F N, Mizuno S, Yasuo M	Does drug-induced emphysema exist.	Eur Respir J	42	1464-1468	2013
久保恵嗣、弦間昭彦、 酒井文和、徳田均	薬剤性肺障害.	呼吸	32(2)	116-125	2013
久保恵嗣、 <u>花岡正幸</u>	【薬剤性肺障害の臨床】急性の経過を呈する薬剤性肺障害.	呼吸と循環	61(4)	325-334	2013
<u>花岡正幸</u>	【内科診療にガイドラインを生かす】呼吸器疾患 薬剤性肺障害.	Medicina	50(11)	136-140	2013
Sakao S, <u>Tatsumi K.</u>	Crosstalk between endothelial cell and thrombus in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: perspective.	Histol Histopathol	28	185-93,	2013
Tsushima K, Yokoyama T, Koizumi T, Kubi K, <u>Tatsumi K.</u>	The concept study of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with acute respiratory distress syndrome.	Int J Clin Med	4	488-495	2013
Kantake M, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Yanagawa N, Jujo T, Kawata N, Amano H, Matsuura Y, Nishimura R, Sekine A, Sakao S, Kasahara Y, <u>Tatsumi K.</u>	Association of deep vein thrombosis type with clinical phenotype of chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Int J Cardiol	165	474-477	2013
Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Jujo T, Yanagawa N, Sakao S, Kasa- hara Y, <u>Tatsumi K.</u>	Role of 320-slice computerd tomography in the diagnostic of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Chest	143(4)	1070-1077	2013
Kitazono S, Takiguchi Y, Ashinuma H, Sito-Kitazono M, Kitamura A, Chiba T, Sakaida E, Sekine I, Tada Y, Kurosu K, Sakao S, Tanabe N, Iwama A, Yokosuka O, <u>Tatsumi K.</u>	Effect of metformin on residual cells after chemotherapy in a human lung adenocarcinoma cell line.	International Journal of Oncok- ogy	43(6)	1846-54	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Jujo T, Sekine A, Sakao S, Kasahara Y, <u>Tatsumi K.</u>	Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Circ J	77(8)	2110-2117	2013
Matsuura Y, Kawata N, Yanagawa N, Sugiura T, Sakurai Y, Sato M, Iesato K, Terada J, Sakao S, Tada Y, Tanabe N, Suzuki Y, <u>Tatsumi K.</u>	Quantitative assessment of cross-sectional area of small pulmonary vessels in patients with COPD using inspiratory and expiratory MDCT.	Eur J Radiol	82(10):	1804-10	2013
Yamada Y, Terada J, <u>Tatsumi K</u> , Kono C, Tanno M, Takemura T, Yamaguchi Y.	Respiratory bronchiolitis and lung carcinoma.	Resp Inves	51:	184-190	2013
Sekine Y, Fujisawa T, Suzuki K, Tsutatani S, Kubota K, Ikegami H, Isobe Y, Nakamura M, Takiguchi Y, <u>Tatsumi K.</u>	Detection of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Community-Based Annual Lung Cancer Screening: Chiba COPD Lung Cancer Screening Study Group.	Respirology	Aug 27. doi: 10.1111/re sp.12179.	Epub ahead of print	2013
Okamoto S, Jiang Y, Kawamura K, Shingyoji M, Fukumachi T, Tada Y, Takiguchi Y, <u>Tatsumi K</u> , Shimada H, Hiroshima K, Kobayashi H, Tagawa M.	Zoledronic acid produces combi- natory anti-tumor effects with cisplatin on mesothelioma by increasing p53 expression levels.	PLoS One	8(3)	E-pub Mar 28	2013
Kawamura K, Hiroshima K, Suzuki T, Chai K, Yamaguchi N, Shingyoji M, Yusa T, Tada Y, Takiguchi Y, <u>Tatsumi K</u> , Shimada H, Tagawa M.	CD90 is a diagnostic marker to differentiate between malignant pleural mesothelioma and lung carcinoma with immunohisto- chemistry.	Am J Clin Pathol	140	544-549	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ozawa K, Funabashi N, Kataoka A, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Kobayashi Y.	Myocardial fibrosis in the right ventricle detected on ECG gated 320 slice CT showed a short term poor prognosis in subjects with pulmonary hypertension.	Int J Cardiol	168(1)	584-586	2013
Ozawa K, Funabashi N, Kamata T, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Nomura F, Kobayashi Y.	Better agreement between independent assessors of three- dimensional global longitudinal strain of whole right ventricle using transthoracic echocardiog- raphy than for other three- dimensional right ventricular parameters.	Int J Cardiol	169(4)	e56-61	2013
Ozawa K, Funabashi N, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Kataoka A, Kobayashi Y.	Detection of right ventricular wall motion asynergy confirmed on four-dimensional 320-slice CT by two-dimensional global longi- tudinal strain of right ventricle using transthoracic- echocardiography in pulmonary hypertension.	Int J Cardiol.		E-pub Oct 5	2013
Yamaguchi K, Tsushima K, Kurita N, Fujiwara A, Soeda S, Yamaguchi S, Togashi Y, Kono Y, Kasagi S, Setoguchi Y.	Clinical characteristics classified by the serum KL-6 level in patients with organizaing pneu- monia.	Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.	30(1)	43-51	2013
Kono Y, Tsushima K, Yamaguchi K, Kurita N, Soeda S, Fujiwara A, Sugi- yama S, Togashi Y, Kasagi S, To M, To Y, Setoguchi Y.	The utility of galactomannan antigen in the bronchial washing and serum for diagnosing pulmo- nary aspergillosis.	Respiratory Medicine	(in press)	354-360	2013
Fujiwara A, Tsushima K, Sugiyama S, Yamaguchi K, Soeda S, Togashi Y, Kono Y, Kasagi S, Setoguchi Y.	Histological types and localiza- tions of lung cancers in patients with combined pulmonary fibro- sis and emphysema.	Thoracic cancer	4		2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shinohara M, Sakurai T, Sakao S, Yano T, Becker C, Matsumoto C, Ogawa K, Fukutake M, Yamamoto M, <u>Tatsumi K.</u>	Plasma proteomic analysis in patients with obstructive sleep apnea syndrome.	Sleep and Biological Rhythms	10	336-339	2012
Shimomura I, Tada Y, Miura G, Suzuki T, Matsumura T, Tsushima K, Terada J, Kurimoro R, Sakaida E, Sekine I, Takiguchi Y, Yamamoto S, <u>Tatsumi K.</u>	Choroidal Metastasis of Non-Small Cell Lung Cancer That Responded to Gefitinib.	Case Report in Ophthalmological Medicine.	Article ID 213124		2013
Sakurai Y, Tanabe N, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Kawasaki T, Sugiura T, Sakao S, Kasahara Y, <u>Tatsumi K.</u>	Spontaneously remitted pulmonary arterial hypertension associated with the herbal medicine "bofutsushosan".	Intern Med.	52(13)	1499-502	2013
Suzuki T, Tada Y, Tsushima K, Terada J, Sakurai T, Watanabe A, Kasahara Y, Tanabe N, <u>Tatsumi K.</u>	Pneumocystis pneumonia in everolimus therapy: An indistinguishable case from drug induced interstitial lung disease.	Respiratory Medicine Case Reports	10	27-30	2013
Suzuki T, Tsushima K, Sakurai Y, Yoshida S, Yoshino I, <u>Tatsumi K.</u>	Severe tracheobronchial stenosis and bronchiectasis complicating colitis.	Respirology.		(in press)	2013
Tanabe N, Sugiura T, <u>Tatsumi K.</u>	Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Resp Inves	51:	134-146	2013
家里憲, 川田奈緒子, <u>巽浩一郎.</u>	ブデソニド/ホルモテロール配合剤の投与によりピークフロー日内変動が改善したCOPD合併喘息の1例.	呼吸と循環	61(3)	285-288	2013
永川博康, 猪狩英俊, 小西建治, 加志崎史大, 青山真弓, 渡邊哲, <u>巽浩一郎, 亀井克彦.</u>	人工呼吸管理中に空洞穿破により緊張性気胸を併発した肺ムコール症の1剖検例.	Med Mycol J	54	285-289	2013
<u>巽浩一郎.</u>	肺高血圧症に対する特定疾患治療研究事業より得られた成果.	CARDIAC PRACTICE	24(1)	69-72	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
巽浩一郎.	よくわかる漢方薬講座 処方意図と服薬指導のポイント 呼吸器疾患.	薬事	55(1)	99-106	2013
巽浩一郎.	肥満と睡眠時無呼吸症候群.	日本胸部臨床	72(2)	142-150	2013
巽浩一郎, 田邊信宏, 坂尾誠一郎.	総論 COPDの病態生理	Mebio	30(5)	12-17	2013
巽浩一郎.	COPDの治療戦略.	練馬区医師会だより	第540号	25-30	2013
巽浩一郎, 田邊信宏, 坂尾誠一郎, 川田奈緒子, 重田文子, 市村康典.	COPDの病態生理	最新医学	68(6)	36-43	2013
巽浩一郎, 坂尾誠一郎, 寺田二郎, 櫻井隆之.	慢性心不全、慢性呼吸不全に対する在宅酸素療法 (HOT) の治療効果.	循環器内科	74(1)	54-60	2013
巽浩一郎, 坂尾誠一郎, 寺田二郎.	呼吸器疾患のクニリカル・パール.	Medeicina	50(9)	1568-1570	2013
巽浩一郎.	COPDと肺循環.	呼吸	32(7)	37-41	2013
巽浩一郎.	COPD急性増悪のトピックス.	臨床呼吸生理	45	23-28	2013
巽浩一郎.	慢性肺疾患 (COPD・肺線維症など)に伴う咳嗽.	メディカル朝日	10	26-28	2013
巽浩一郎, 坂尾誠一郎, 家里憲, 川田奈緒子.	COPDと肺癌.	Modern Physician	33(11)	1348-1352	2013
中村真人, 巽浩一郎, 田邊信宏, 杉浦寿彦.	糖尿病患者のCommon Disease 対応 喘息.	糖尿病診療マスター	11(5)	520-525	2013
巽浩一郎.	肺循環・右心機能.	最新医学	68(6)	64-69	2013
笠原靖紀, 田邊信宏, 巽浩一郎.	特集：肺高血圧症制圧のための完全ガイド 肺疾患・低酸素による肺高血圧症の治療も少しずつ進んでいます.	Heart View	17(7)	92-96	2013
津島健司, 巽浩一郎.	特集：薬剤性肺障害の手引き その他の薬剤 (免疫抑制剤、漢方薬、抗菌剤、抗循環器病薬など)による肺障害.	アレルギー・免疫	20(3)	72-77	2013
黒田文伸, 巽浩一郎.	CD69と肺障害.	分子呼吸病学	17(1)	83-84	2013
江間亮吾, 杉浦寿彦, 田邊信宏, 内藤亮, 笠井大, 加藤史照, 須田理香, 竹内孝夫, 関根亜由美, 西村倫太郎, 重城喬行, 重田文子, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎.	急性から慢性への過程で、片側肺動脈影の消失を観察しえた慢性肺血栓塞栓症の3例.	心臓	45(7)	891	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
内藤亮, 田邊信宏, 寺田二郎, 江間亮吾, 須田理香, 笠井大, 竹内孝夫, 加藤史照, 西村倫太郎, 関根亜由美, 重城喬行, 杉浦寿彦, 重田文子, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎.	Endothelin 拮抗薬投与中に重篤な肝障害をきたした肺動脈性肺高血圧症の1例.	Therapeutic Research	34(9)	1157	2013
栗本遼太, 巽浩一郎.	EGFR-TKIsの肺特異的障害の分子機構.	生命の科学	64(5)	460-461	2013
加藤史照, 巽浩一郎.	肺血栓塞栓症.	medicina	50(11) 増刊号	130-135	2013
斎藤嘉朗, 前川京子, 田島陽子, 児玉進, 黒瀬光一	市販後安全性確保に係るバイオマーカーと診断.	レギュラトリーサイエンス学会誌	3 (1)	43-55	2013
Yoshizawa K, Mukai HY, Miyazawa M, Miyao M, Ogawa Y, Ohyashiki K, Katoh T, Kusumoto M, Gemma A, Sakai F, Sugiyama Y, Hatake K, Fukuda Y, Kudoh S.	Bortezomib therapy-related lung disease in Japanese patients with multiple myeloma: Incidence, mortality and clinical characterization.	Cancer Sci	doi: 10.1111/cas. 12335.		2013
Shiozawa T, Tado-koro J, Fujiki T, Fujino K, Kakihata K, Masatani S, Morita S, Gemma A, Boku N.	Risk factors for severe adverse effects and treatment-related deaths in Japanese patients treated with irinotecan-based chemotherapy: a postmarketing survey.	Jpn J Clin Oncol	43 (5)	483-91	2013
Saito Y, Nagayama M, Miura Y, Ogushi S, Suzuki Y, Noro R, Minegishi Y, Kimura G, Kondo Y, Gemma A.	A case of pneumocystis pneumonia associated with everolimus therapy for renal cell carcinoma.	Jpn J Clin Oncol	43 (5)	559-562	2013
齋藤好信, 弦間昭彦	【抗がん薬(分子標的治療薬)による肺障害	アレルギー・免疫	20 (3)	389-395	2013
齋藤好信, 弦間昭彦	抗がん剤外来治療コンセプトシート2013】 外来での有害事象管理 BortezomibとmTOR阻害薬による間質性肺疾患	医学のあゆみ	246 (9)	794-799	2013
久保恵嗣, 弦間昭彦, 酒井文和, 徳田均	薬剤性肺障害(座談会)	呼吸	32 (2)	115-125	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
大河内 康実, 徳田 均	薬剤性肺障害の手引きー生物学的製剤による呼吸器感染症の特異性	アレルギー・免疫	20 (3)	410-417	2013
徳田 均	生物学的製剤と非結核性抗酸菌症	結核	88 (3)	341-344	2013
徳田 均	生物学的製剤使用中の呼吸器感染症の現状と背景、頻度、リスクを探る	分子リウマチ治療	6 (4)	161-165	2013
田中 有紀子, 大河内 康実, 藤原 高智, 笠井 昭吾, 徳田 均	関節リウマチに対してアバタセプト投与中に発症したニューモシスチス肺炎の1例	日本呼吸器学会誌	2 (3)	300-304	2013
Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, Kameda H, Kusumoto M, Genma A, Saijo Y, Sakai F, Sugiyama Y, Tatsumi K, Dohi M, Tokuda H, Hashimoto S, Hattori N, Hanaoka M, Fukuda Y. Japanese Respiratory Society Committee for formulation of Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries.	Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries.	Respir Investig	51	260-77	2013
Sugiyama A, Hattori N, Haruta Y, Nakamura I, Nakagawa M, Miyamoto S, Onari Y, Iwamoto H, Ishikawa N, Fujitaka K, Murai H, Kohno N.	Characteristics of inspiratory and expiratory reactance in interstitial lung disease.	Respir Med	107	875-82	2013
Masuda T, Hattori N, Senoo T, Akita S, Ishikawa N, Fujitaka K, Haruta Y, Murai H, Kohno N.	SK-216, an inhibitor of plasminogen activator inhibitor-1, limits tumor progression and angiogenesis.	Mol Cancer Ther	12	2378-88	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hattori N, Horimasu Y.	Reply to letter to the Editor: rs4072037 Polymorphisms and their role in gastrointestinal carcinogenesis.	Respir Med	107	159	2013
Horimasu Y, Hattori N, Ishikawa N, Tanaka S, Bonella F, Ohshimo S, Guzman J, Costabel U, Kohno N.	Differences in serum SP-D levels between German and Japanese subjects are associated with SFTPD gene polymorphisms.	BMC Med Genet		in press	
Kobayashi N, Hanaoka M, Droma Y, Ito M, Katsuyama Y, Kubo K, Ota M	Polymorphisms of the Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 3 Gene Are Associated with Resis- tance to High-Altitude Pulmo- nary Edema (HAPE) in a Japa- nese Population: A Case Control Study Using Polymorphic Micro- satellite Markers.	PLoS One	22:8(8)	e71993	2013

雑誌 2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
久保恵嗣	【医薬品副作用学(第2版)-薬剤の安全 使用アップデート-】 副作用各論 重大な副作用 呼吸器 急性肺損 傷/急性呼吸窮(促)迫症候群.	日本臨床	70	526-9	2012
久保恵嗣	【医薬品副作用学(第2版)-薬剤の安全 使用アップデート-】 副作用各論 重大な副作用 呼吸器 薬剤性肺 水腫.	日本臨床	70	538-42	2012
Tanabe N, Sugiura T, Jujo T, Sakao S, Kasahara Y, Kato H, Masuda M, <u>Tastumi K.</u>	Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Chest	141(4)	929-934	2012
Li Q, Kawamura K, Yamanaka M, Okamoto S, Yang S, Yamauchi S, Fukamachi T, Kobayashi H, Y, Takigur- chi Y, <u>Tatsumi K.</u> Shimada H, Hiroshima K, Tagawa M.	Upregulated p53 expression activates apoptotic pathways in wild-type p53-bearing mesothelioma and enhances cytotoxicity of cisplatin and pemetrexed.	Cancer Gene Ther	19(3)	218-228	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Johnson JA, Hemnes AR, Perrien DS, Schuster M, Robinson LJ, Gladson S, Loibner H, Bai S, Blackwell TR, Tada Y, Harral JW, Talati M, Lane KB, Fagan KA, West J.	Cytoskeletal defects in BMPR2-associated pulmonary arterial hypertension.	Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol	302(5)	474-484	2012
Sakao S, Tanabe N, Kasahara Y, <u>Tatsumi K.</u>	Survival of Japanese patients with pulmonary arterial hypertension after the introduction of endothelin receptor antagonists and/or phosphodiesterase type-5 inhibitors.	Intern Med	51	2721-2726	2012
Nagakawa H, Shimozato O, Yu L, Wada A, Kawamura K, Li Q, Chada S, Tada Y, Takiguchi Y, <u>Tatsumi K.</u> , Tadawa M.	Expression of a murine homolog of apoptosis-inducing human IL-24/MDA-7 in murine tumors fails to induce apoptosis or produce anti-tumor effects.	Cell Immunol	275	90-97	2012
Ashinuma H, Takiguchi Y, Kitazono S, Kitazono-Saitoh M, Kitamura A, Chiba T, Tada Y, Kurosu K, Sakaida E, Sekine I, Tanabe N, Iwama A, Yokosuka O, <u>Tatsumi K.</u>	Antiproliferative action of metformin in human lung cancer cell lines.	Oncol Rep	28	8-14	2012
Yamanaka M, Tada Y, Kawamura K, Li Q, Okamoto S, Chai K, Yokoi S, Liang M, Fukamachi T, Kobayashi H, Yamaguchi N, Kitamura A, Shimada H, Hiroshima K, Takiguchi Y, <u>Tatsumi K.</u> , Tagawa M.	E1B-55 Kda-Defective Adenoviruses Activate p53 in Mesothelioma and Enhance Cytotoxicity of Anticancer Agents.	J Thorac Oncol	7(12)	1850-1857	2012
Maruoka M, Sakao S, Kantake M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Takiguchi Y, Masuda M, Yoshino I, Voelkel NF, <u>Tatsumi K.</u>	Characterization of myofibroblasts in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Int J Cardiol	159	119-127	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kitazono Saitoh M, Takiguchi Y, Kitazono S, Ashinuma H, Kitamura A, Tada Y, Kurosu K, Sakaida E, Sekine I, Tanabe N, Tagawa M, <u>Tatsumi K.</u>	Interaction and cross-resistance of cisplatin and pemetrexed in malignant pleural mesothelioma cell lines.	Oncol Rep	28	33-40	2012
Okamoto S, Kawamura K, Li Q, Yamanaka M, Yang S, Fukamachi T, Tada Y, <u>Tatsumi K.</u> Shimada H, Hiroshima K, Kobayashi H, Tagawa M.	Zoledronic acid produces antitumor effects on mesothelioma through apoptosis and S-Phase arrest in p53-independent and ras prenylation-independent manners.	J Thorac Oncol	7(5)	873-882	2012
Ishizaki S, Kasuya Y, Kuroda F, Tanaka K, Tsuyusaki J, Yamachi K, Matsunaga H, <u>Iwamura C, Nakayama T, Tatsumi K.</u>	Role of CD69 in acute lung injury.	Life Sci	90	657-665	2012
Jujo T, Sakao S, Kantake M, Maruoka M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Masuda M, Harigaya K, <u>Tatsumi K.</u>	Characterization of sarcoma-like cells derived from endarterectomized tissues from patients with CTEPH and establishment of a mouse model of pulmonary artery intimal sarcoma.	Int J Oncol	41	701-711	2012
Kono C, Yamaguchi T, Yamada Y, Uchiyama H, Kono M, Takeuchi M, Sugiyama Y, Azuma A, Kudob S, Sakurai T, <u>Tatsumi K.</u>	Historical changes in epidemiology of diffuse panbronchiolitis.	Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases	29	16-25	2012
Shigeta A, Tada Y, Wang JY, Ishizaki S, Tsuyusaki J, Yamachi K, Kasahara Y, Iesato K, Tanabe N, Takiguchi Y, Sakamoto A, Tokuhisa T, Shibuya K, Hiroshima K, West J, <u>Tatsumi K.</u>	CD40 amplifies Fas-mediated apoptosis: a mechanism contributing to emphysema.	Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol	303(2)	141-151	2012
Igari H, Watanabe A, Segawa S, Suzuki A, Watanabe M, Sakurai T, Watanabe M, <u>Tatsumi K.</u> Nakayama M, Suzuki K, Sato T.	Immunogenicity of a monovalent A/H1pdm vaccine with or without prior seasonal influenza vaccine administration.	Clin Vaccine Immunol.	Epub Aug 1,		2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Jujo T, Yanagawa N, Sakao S, Kasahara Y, <u>Tatsumi K</u> .	Role of 320-slice computerd tomography in the diagnostic of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Chest	Epub Oct 22		2012
Fessel JP, Hamid R, Wittmann BM, Robinson LJ, Blackwell T, Tada Y, Tanabe N, <u>Tatsumi K</u> , Hemnes AR, West JD.	Metabolomic analysis of bone morphogenetic protein receptor type 2 mutations in human pulmonary endothelium reveals widespread metabolic reprogramming.	Pulmonary Circulation	2(2)	201-213	2012
Ishida K, Masuda M, Tanabe N, Matsumiya G, <u>Tatsumi K</u> , Nakajima N.	Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	J Thorac Cardiovasc Surg	144(2)	321-326	2012
Sakairi Y, Saegusa F, Yoshida S, Takiguchi Y, <u>Tatsumi K</u> , Yoshino I.	Evaluation of a learning system for endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration.	Respir Investig	50(2)	46-53	2012
Kawabata Y, Takemura T, Hebisawa A, Sugita Y, Ogura T, Nagai S, Sakai F, Kanauchi T, Colby TV, Desquamative Interstitial Pnuemonia Study Group (<u>Tatsumi K</u> , et al).	Desquamative interstitial pneumonia may progress to lung fibrosis as characterized radiologically.	Respirology	17	1214-1221	2012
Sakao S, <u>Tatsumi K</u> .	Molecular mechanisms of lung-specific toxicity induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors.	Oncol Lett	4(5)	865-867	2012
Jujo T, Sakao S, Oide T, <u>Tatsumi K</u> .	Metastatic gastric cancer from squamous cell lung carcinoma.	Intern Med	51	1947-1948	2012
Saito Y, <u>Gemma A</u> .	Current status of DILD in molecular targeted therapies.	Int J Clin Oncol	17(6)	534-41	2012
Saito Y, Kunugi S, Suzuki Y, Narita K, Miura Y, Minegishi Y, Kimura G, Kondo Y, Azuma A, Fukuda Y, <u>Gemma A</u> .	Granuloma-forming Interstitial Pneumonia that Occurred One Year After the Start of Everolimus-Therapy.	Intern Med		in press.	2013
齋藤 好信, 弦間 昭彦	医薬品副作用学(第2版)-薬剤の安全使用アップデート- 副作用概論 薬効群別副作用 抗がん薬 肺障害	日本臨床(0047-1852)	70巻増刊6 医薬品副作用学	159-165	2012