

<特集「“難病”診療の最前線②」>

呼吸器系疾患における“難病”診療

岩 崎 吉 伸

京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学*

Intractable diseases in pulmonary medicine

Yoshinobu Iwasaki

Department of Pulmonary Medicine,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

呼吸器領域における難病疾患で注目される特発性間質性肺炎と肥満低換気症候群について詳説した。特発性間質性肺炎 (IIP) は、2002 年米国胸部学会 (ATS) とヨーロッパ呼吸器学会 (ERS) により、特発性肺線維症 (IPF)、非特異性間質性肺炎 (NSIP)、特発性器質化肺炎 (COP)、剥離性間質性肺炎 (DIP)、呼吸細気管支関連性間質性肺炎 (RB-ILD)、リンパ球性間質性肺炎 (LIP)、急性間質性肺炎 (AIP) に分類された。診断は、肺組織所見、画像所見や臨床像に基づき決定される。IPF において推奨される治療は、ステロイド薬と免疫抑制薬との併用である。NSIP のような間質性肺炎には、ステロイド薬は比較的反応が良好である。

肥満低換気症候群 (OHS) は重症の閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) と考えられる。OHS は心血管系の合併症が多く、その予後は OSAS と比較しても有意に悪い。疾患の重症度と心血管系の合併症には相関を認めるが、CPAP による治療は有効で心血管系の合併症の減少をもたらす。肥満は OSAS とメタボリック症候群の共通因子であり、OSAS への取り組みはメタボリック症候群の理解につながる。

キーワード：特発性間質性肺炎、ATS/ERS 共同認識声明、肥満低換気、無呼吸。

Abstract

We described two intractable diseases in the field of pulmonary medicine; idiopathic interstitial pneumonia and obesity hypoventilation syndrome.

Idiopathic interstitial pneumonias are classified by the American Thoracic Society and the European Respiratory Society (ATS/ERS) of 2002 into idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), cryptogenic organizing pneumonia, desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, lymphoid interstitial pneumonia, and acute interstitial pneumonia. The diagnosis is established on the basis of clinical, radiological and pathological findings. The recommended standard therapy of IPF is a combination of corticosteroid with immunosuppressive treatment. The other forms of interstitial pneumonia such as NSIP are reported to show a better response to corticosteroid.

Obesity hypoventilation syndrome (OHS) means severe obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). OHS significantly increases the risk of cardiovascular events and the prognosis is worse compared with

mild OSAS. There is a relation between the severity of this disease and cardiovascular risk, but treatment with nasal CPAP is effective and this treatment reduces the cardiovascular events. Obesity is usually observed in patients with OSAS and metabolic syndrome. The investigation of OSAS may lead to the understanding of metabolic syndrome.

Key Words: Idiopathic interstitial pneumonia, ATS/ERS international consensus statement, Obesity hypoventilation, Apnea.

はじめに

厚生労働省の定める難病で呼吸器領域における疾患には、特発性間質性肺炎、サルコイドーシス、びまん性汎細気管支炎、若年性肺気腫、肺リンパ脈管筋腫症、ヒストオサイトーシスX、肥満低換気症候群、肺胞低換気症候群、原発性肺高血圧症、特発性慢性肺血栓塞栓症がある。ここでは、最近注目を集めている特発性間質性肺炎と肥満低換気症候群の2つの疾患について詳述する。

特発性間質性肺炎

概 要

間質性肺炎とは、肺胞壁（間質）の病変を主座とする線維化形成性肺炎の総称である。このうち、特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonia, IIP）は、労作時息切れに始まる呼吸困難と胸部X線所見上のびまん性陰影が主徴であり、他の間質性肺炎をひき起こす可能性のある疾患がない原因不明の疾患である。症状は慢性に経過することが多いが、徐々に進行し不良の転帰をたどることの多い難治性疾患である。本疾患は、1995年1月1日より特定疾患治療研

究事業に指定されている。診断基準により特発性間質性肺炎と診断され、かつ重症度分類（表1）がⅢ度以上であれば、医療費が補助されている。ただし、特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎では、外科的肺生検で診断された患者のみが医療費の補助の対象となる。

分 類

1935年IIPに該当する患者がHamman, Richにより最初に報告¹⁾されて以来、その分類についてさまざま検討がなされてきた。2002年には米国胸部学会（ATS）、ヨーロッパ呼吸器学会（ERS）合同委員会により発表された報告書²⁾によりIIPの分類に関する世界的なコンセンサスが得られている。本邦でも2004年には「IIPsの診断と治療の手引き」が日本呼吸器学会から出版された³⁾。

すなわちIIPは以下のような7つに分類され、肺組織所見を中心に画像所見や臨床像の特徴が考慮されたものになっている。1)特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis: IPF）2)非特異性間質性肺炎（nonspecific interstitial pneumonia: NSIP）、組織学的にcellular patternとfibrosing patternがある、3)特発性器質性肺炎（cryptogenic organizing pneumonia: COP）

表1 重症度分類判定表

新重症度分類	安静時動脈血酸素分圧	6分間歩行時SpO ₂
I	80Torr以上	
II	70Torr以上80Torr未満	90%未満の場合はⅢにする
III	60Torr以上70Torr未満	90%未満の場合はⅣにする (危険な場合は測定不要)
IV	60Torr未満	測定不要

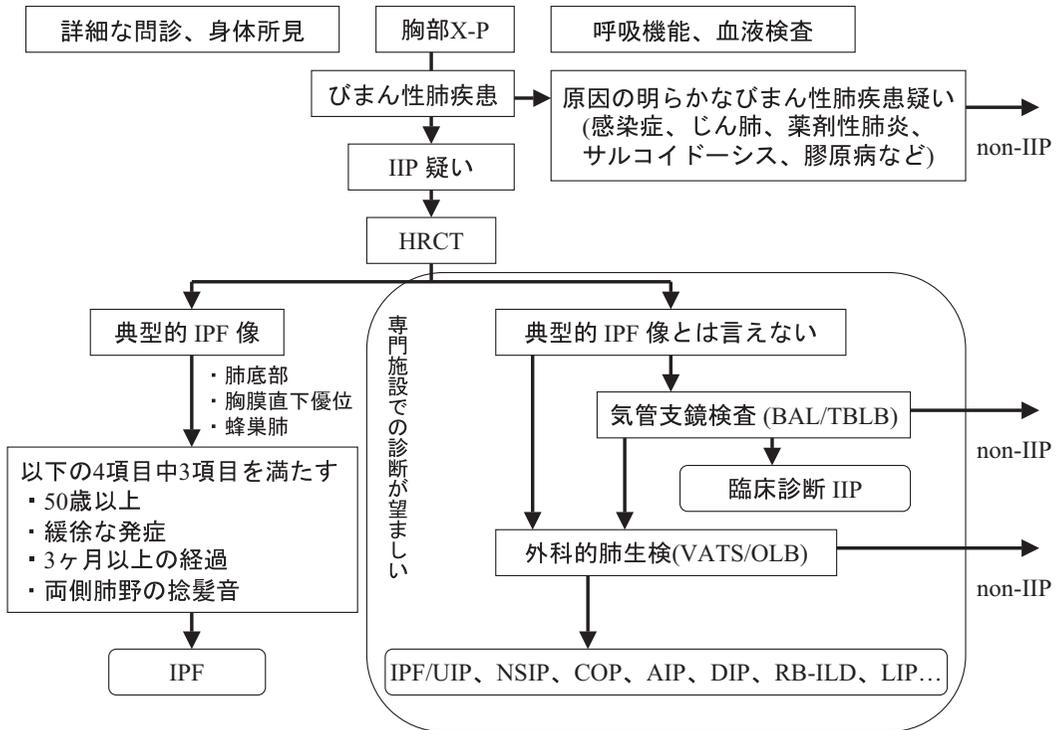


図1 特発性間質性肺炎 (IIP) 診断のためのフローチャート (文献³⁾ より引用改変)

4)剥離性間質性肺炎 (desquamative interstitial pneumonia: DIP) 5)呼吸細気管支関連性間質性肺炎 (respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: RB-ILD) 6)リンパ球性間質性肺炎 (lymphoid interstitial pneumonia: LIP) 7)急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia: AIP), 上記と異なり急性の病態を示す。

診断

本邦における IIP 診断のためのフローチャートを図1に示す。

1. 詳細な問診, 身体所見

IIP の代表的な自覚症状は, 乾性咳嗽と労作時呼吸困難である。平均発症年齢は, 40~60歳で男性にやや多い。身体所見では, 浅い頻呼吸, 起坐呼吸, チアノーゼ, 右心負荷による頸部静脈の怒張, 顔面・下肢の浮腫, バチ指などがみられる。胸部聴診上は, 捻髪音 (fine crackle) が聴取される。

2. 検査所見

1) 画像所見

胸部単純 X 線では, 急性型では粒状, スリガラス状陰影が, 慢性型では粒状, 網状, 多発輪状影や, 嚢胞, 肺野の縮みなどが混在してみられる。しかし, IIP のより詳細な画像診断には, 高分解能 CT (HRCT) が極めて有用である。

IIP のうち IPF の HRCT 所見で最も特徴的なものは, 蜂巢化 (honeycombing) と小葉内網状影である。初期病変は細葉の辺縁に生じるため, 線維化も胸膜直下や小葉辺縁に強い peripheral acinar pattern を示しやすい。線維化が高度な領域では traction bronchiectasis もみられる。一方, NSIP の HRCT 所見はスリガラス状陰影, 散在する均等影, 小葉内網状影, 末梢および下肺野優位の分布であり, honeycombing はまれとされる²⁾。

2) 病理検査所見

IIP の確定診断, 活動度の判定, 治療法の選

択、予後の推定などには、病理形態学的に解析する必要がある。そのためには開胸あるいは胸腔鏡下肺生検 (VATS) により十分な組織を採取することが肝要となる。

3) 呼吸機能検査

肺気量の減少 (% VC, % TLC の減少) と肺拡散能の障害 (% DLCO, % DLCO/VA の低下) が認められる。

4) 血液検査

CRP, LDH (isozyme の 2 および 3 型), KL-6, SP-A, SP-D などの増加が認められる。これらは間質性肺炎の活動性の指標となるため、治療効果の判定にも有用となる。

治療

これまで IIP に対する治療戦略は、ステロイドが治療の中心であった。しかし、IPF ではステロイドや免疫抑制薬に対する治療反応性は良好でなく進行性に悪化することが多いことが明らかになってきた。一方、IIP のうち、cellular NSIP, COP, DIP, RB-ILD などはステロイドに反応しやすいとされている。AIP は多くは治療反応性に乏しいが、治療に反応する場合もある。このように IIP における薬物用法の適応は、各疾患の治療反応性と副作用のリスクを十分に検討する必要がある。

1. ステロイド

1) ステロイド漸減法

プレドニゾロン 0.5 mg/kg/日 で 4 週間、次いで再燃に注意しつつ 4 週間毎に 2.5 mg ないし 5 mg 減量し、10 mg/日 または 20 mg/隔日 投与とする。この用法用量は、ATS/ERS の国際合意声明による IPF の治療法⁴⁾ であり、免疫抑制剤との併用が原則である。fibrotic NSIP に対しても同様の治療方針で治療される。

2) ステロイド隔日法

プレドニゾロン 20 mg/隔日を免疫抑制薬と併用し、減量せず使用する。(a) のステロイド漸減法と同様に IPF や fibrotic NSIP に対して用いる⁵⁾。

3) ステロイド大量療法

コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 1000 mg/日、点滴静注 3 日間を 1 週間毎に病態

に応じて繰り返し行う。ステロイドパルス療法と呼称され、AIP, IPF の急性増悪といった急速進行性の間質性肺炎で呼吸不全を呈する場合に用いられる⁶⁾。

4) ステロイド連日静注法

コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 2 mg/kg/日を 2 週間、次いで 1 mg/kg/日を 1 週間、0.5 mg/kg/日を 1 週間投与する。線維増殖期の ARDS での有効性が報告され⁷⁾、AIP, IPF の急性増悪で呼吸不全を呈する場合に用いられる⁸⁾。

2. その他の薬剤

上記のステロイドの治療が効果不十分な場合、第 2 選択薬として免疫抑制薬が併用されることがある。IPF ではステロイド単独での治療反応性が乏しいため、早期からの免疫抑制薬の併用が勧められている⁴⁾。

ピルフェニドンはコラーゲン産生抑制や TGF- β 作用の抑制によって抗線維化作用を有する薬剤である。比較的安定期の IPF 症例では症状の改善がみられる⁹⁾。既に臨床試験は終了しており、近い将来市場に出ると期待されている。その他、インターフェロン- γ 、TNF- α アンタゴニスト、エンドセリン受容体アンタゴニストをはじめ、線維化課程に関わる遺伝子を標的とした遺伝子治療、骨髓幹細胞を用いた肺胞上皮の再生治療などの可能性が検討されている。

3. 肺移植

肺移植は、内科的治療が奏功せず悪化していく 60 歳以下の IPF 症例で、生命予後が 2 年くらいの場合に考慮される。国際心肺移植学会の 2007 年レポート¹⁰⁾ によると、23716 例の肺移植報告がある。片肺移植の 26%、両肺移植の 13% が IPF である。慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に次いで 2 番目に多い疾患である。

おわりに

特発性間質性肺炎の診断は、これまでの詳細な病理組織学的解析や HRCT の普及などにより飛躍的に進歩した。しかし、本症は慢性進行性の経過をたどる予後不良な疾患であり、今後の治療に関しての進歩が期待される。

肥満低換気症候群

概要

肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome; OHS) は、睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome; SAS) のうち、高度の肥満、肺泡低換気を伴った重症型であり、ピックウィック症候群 (Pickwickian syndrome) ともよばれている。SAS の定義は、Guilleminault らの「7時間の睡眠中のREM, NREM 睡眠期の双方に少なくとも30回以上の無呼吸が観察され、かつ反復する無呼吸がNREM 期にも認められるもの¹¹⁾」であり、または「睡眠中の無呼吸が1時間当たり平均5回以上のもの」となっている。無呼吸は10秒以上の気流の停止と定義され、さらに無呼吸には、上気道の閉塞を来たし無呼吸を生じるが呼吸運動は持続する閉塞型無呼吸 (obstructive sleep apnea; OSA), 呼吸運動が停止し無呼吸が生じる中枢型無呼吸 (central sleep apnea; CSA), CSA から OSA に移行する混合型無呼吸がある。OHS の定義に関しては、厚労省の研究班がわが国独自のものを発表している (表2)¹²⁾。OHS の有病率は、明確な数値は明らかではないがSASの約2%との報告もある¹³⁾。一方、SAS の有病率は成人の2~4%で、欧米では成人男性の20%以上におよぶとの報告もあり¹⁴⁾、生活習慣病との関連のみならず、傾眠に

よる交通事故や作業事故など社会的にも大きな課題となっている。またOHSは、循環系合併症も多く明らかにSASよりも予後不良の病態である。

症状と合併症

著明ないびき、日中の傾眠、夜間の呼吸停止の指摘があれば、SASの可能性は高く、その症状及び合併症は、無呼吸に伴う頻回の覚醒反応と低換気によりもたらされる。すなわち、頻回の無呼吸発作に伴う覚醒反応は、睡眠の分断から不眠、日中傾眠となり、頭重感、集中力の低下、性格の変化、知性の低下など精神・神経機能に悪影響を与える。また、低換気のために著しい低酸素血症と高二酸化炭素血症となり循環系へ悪影響を及ぼす。無呼吸時には、低酸素血症の進展につれ、心拍数が減少し続く呼吸再開により増加する周期性変動が観察され、著明な徐脈や、洞房ブロック、房室ブロックといった徐脈性不整脈も出現する。さらに低酸素血症は、肺血管攣縮を招き肺動脈圧の上昇を引き起こすだけでなく、覚醒反応とあいまって交感神経活動の亢進を来たし血圧の上昇を招く。気道の閉塞のため胸腔内圧は強い陰圧となり、血圧の上昇は著しく左心への負担も増加する。この無呼吸時の血圧上昇は、収縮期約30 mmHg、拡張期約15 mmHgに及ぶとの報告もあり (図2)、

表2 肥満低換気症候群の診断基準
(呼吸不全調査研究班平成8年度研究報告書¹²⁾)

以下のすべてを満たす場合に肥満低換気症候群と診断する。

1. 高度の肥満 (BMI $\geq 30 \text{Kg/m}^2$)
2. 日中の高度の傾眠
3. 慢性の高二酸化炭素血症 ($\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{mmHg}$)
4. 睡眠呼吸障害の重症度が重症以上
(AHI ≥ 30 、 SaO_2 最低値 $\leq 75\%$ 、 $\text{SaO}_2 < 90\%$ の時間が45分以上または全睡眠時間の10%以上、 $\text{SaO}_2 < 80\%$ の時間が10分以上などを目安に総合的に判断する)

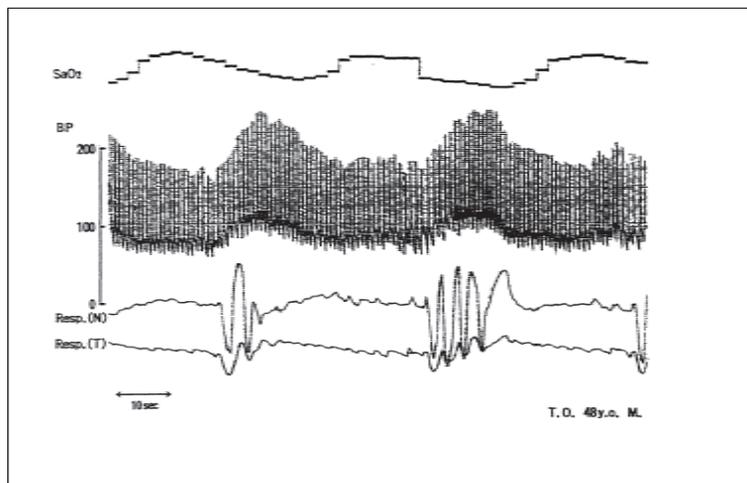


図2 Blood pressure elevation during apneic period

この上昇によって睡眠時無呼吸が心脳血管障害発症の引き金因子となりうる¹⁵⁾。この夜間の影響が長期間にわたることで、肺動脈の上昇は肺性心の、血圧の上昇は高血圧症の発症につながる。したがって、高血圧症、虚血性心疾患、脳血管障害、あるいは糖尿病といった生活習慣病が高率に合併する。

診断

重症のOSASに、高度の肥満(BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)、高二酸化炭素血症($\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$)を伴えばOHSと診断できる。OSASの診断には夜間睡眠ポリグラフィ(Polysomnography; PSG)が必須である。PSGは、呼吸状態の評価のため、気流、呼吸運動の検知、 SpO_2 を測定し、さらに、脳波や筋電図、眼球運動を測定する。その上で、睡眠段階、睡眠の分断化、覚醒反応の有無、睡眠構築、睡眠効率などを呼吸状態の詳細とあわせ定量的に算出する。 SpO_2 が3または4%以上の低下を来たす低呼吸と無呼吸が、1時間当たり30回以上、PSGにて認めれば、重症SASと判断する。

治療

OHSは高度の肥満を伴っており減量の指導は絶えず必要である。しかしながら、減量には時間を要し、実際には減量のみでは睡眠時の呼吸障害は改善しない。そこで、OHSに伴う睡眠

呼吸障害が重症のOSASであることから、OHSに対してもOSAS治療の第一選択であるCPAPを導入する。CPAPの適正圧の決定は、PSG施行下に行い、大多数の症例で閉塞の解除が可能となる。しかし、肥満が高度になるにつれCPAPの至適圧も高くなることが多く、 $15 \text{ cmH}_2\text{O}$ を超えることや、十分に閉塞を解除できず、高圧によるCPAPの不快感や低酸素血症の継続を招くこともある。このような場合にはAuto CPAPやBilevel PAPが検討される。Auto CPAPは、自動的に上気道の狭窄・閉塞を感知し、それに応じて圧をかけ上気道閉塞を防ぐように設定する機種であり、閉塞機転を伴わない時には圧はかからないため患者の不快感を軽減できる。またBilevel PAPは吸気時と呼気時の圧を別々に設定し、換気量を維持しながら低圧で上気道閉塞をコントロールできるため、患者への負担が少なく低酸素血症の改善が期待できる。

CPAPの問題点は、根治療法ではなく対症療法であること、したがって治療の継続が前提で、継続のための指導教育、あるいはコンプライアンス向上のためのマスクの改良、開発等が必要となる。CPAP治療の継続によっては、OHSの特徴である日中覚醒時の高二酸化炭素血症および低酸素血症の改善にもつながる。夜

間の CPAP の使用が日中の血液ガスの改善をもたらす機序は、いまだ不明であるが、CPAP により肺胞換気量が増加し、換気血流不均等は是正され、呼吸中枢における化学感受性の低下が改善されることによると考えられる。

予 後

OHS は、OHS に至らない SAS よりも明らかに予後が悪いこと、心循環系合併症が予後に大きく係わること、CPAP 等の適切な治療により循環器系指標とともに予後が改善しうることが報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾。また心循環系障害の重要な発症因子として注目をあつめる metabolic syndrome とは肥満を共通の病態としている。

OHS の心循環系障害の発症および予後における研究は、metabolic syndrome へのアプローチになる可能性も考えられる。

最 後 に

特発性間質性肺炎、特に特発性肺線維症、肥満低換気症候群のいずれも予後不良の疾患である。発症機序に関わるミクロレベルのアプローチや CPAP を用いた治療や肥満改善などマクロレベルのアプローチにより、これら難病と呼ばれる疾患が、いずれは Curable disease (治癒可能な病気) と呼ばれるようになるのもそう遠い将来でないものと期待される。

文 献

- 1) Hamman, L. & Rich, A.R.: Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Tran Am Cli Climatol Assoc* 1935; 51: 154-163.
- 2) American Thoracic Society, European Respiratory Society: ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonias: general principles and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
- 3) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会：特発性間質性肺炎診断と治療の手引き。東京：南光堂，2004。
- 4) American Thoracic Society: Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664.
- 5) Kondoh Y, Taguchi H, Yokoi T, Nishiyama O, Ohishi T, Kato T, Suzuki K, Suzuki R: Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2005; 25: 528-533.
- 6) Ichikado K, Suga M, Muller NL, Taniguchi H, Kondoh Y, Akira M, Johkoh T, Mihara N, Nakamura H, Takahashi M, Ando M: Acute interstitial pneumonia: comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and nonsurvivors. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1551-1556.
- 7) Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, Tolley EA: Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 159-165.
- 8) Nishiyama O, Shimizu M, Ito Y, Kume H, Suzuki R, Yokoi T, Yamaki K: Effect of prolonged low-dose methylprednisolone therapy in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care* 2001; 46: 698-701.
- 9) Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Makata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, Sato A, Kudoh S: Double-blind, Placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040-1047.
- 10) Trulock EP, Christie JD, Edward LB, Boucek MM, Aurora P, Taylor DO, Dobbels F, Rahmel AO, Keck BM, Hertz MI: Registry of the international society for heart and lung transplantation: Twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 782-795.
- 11) Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC: The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976; 27: 465-84.
- 12) 栗山喬之. 総括報告. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成9年度研究報告書. 1998; 1-11.
- 13) 吉川雅則, 福岡篤彦, 玉置伸二, 友田恒一, 牧之段潔, 児山紀子, 木村 弘, 久保恵嗣. 肥満低換気症候群およびメタボリックシンドローム合併症例に関する調査—宙横断的調査(中間報告)—厚生労働省呼吸不全調査研究班平成18年度研究報告書. 2007; 134-

- 136.
- 14) Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-5.
- 15) Arimoto T, Hirata T, Kosugi Y, Oki Y, Nakamura K, Mochizuki S, Ito K: The relation between sleep apnea and intra-arterially measured blood pressure in hypertensive patients with sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 1993; 16: 209-13.
- 16) 木村 弘, 江渡秀紀, 巽浩一郎, 岡田 修, 栗山喬之. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群の予後と各種治療効果. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成 11 年度研究報告書. 2000; 88-90.
- 17) Martin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AGN: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-53.

著者プロフィール



岩崎 吉伸 Yoshinobu Iwasaki

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学・准教授

略 歴：1983 年 3 月 和歌山県立医科大学医学部 卒業

1983 年 6 月 社会保険神戸中央病院 研修医

1987 年 4 月 京都府立医科大学第二内科 修練医

1991 年 4 月 京都府立医科大学第二内科 助手

1999 年 3 月 京都府立医科大学第二内科 講師

1999 年 12 月 京都府立医科大学附属病院呼吸器内科学科長

2003 年 4 月 京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器病態制御学 講師

2004 年 7 月～現職

京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器病態制御学 助教授

京都府立医科大学附属病院呼吸器内科診療部部長

専門分野：肺癌，喘息，COPD，急性肺傷害

- 主な業績：1. Niisato N, Hasegawa I, Tokuda S, Taruno A, Nakajima K, Miyazaki H, Iwasaki Y, Marunaka Y. Action of neltenexine on anion secretion in human airway epithelia. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 356: 1050-5.
2. Yamada T, Iwasaki Y, Nagata K, Fushiki S, Nakamura H, Marunaka Y, Yodoi J. Thioredoxin-1 protects against hyperoxia-induced apoptosis in cells of the alveolar walls. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 650-9.
3. Iwasaki Y, Ohsugi S, Natsuhara A, Tsubokura T, Harada H, Ueda M, Arimoto T, Hara H, Yamada T, Yuba T, Kuwahara H, Kohno K, Hosogi S, Nakanishi M, Marunaka M. Phase I/II Trial of Biweekly Docetaxel and Cisplatin with Concurrent Thoracic Radiation for Stage III Non-small cell Lung Cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2006; 58: 735-41.
4. Hasegawa I, Niisato N, Iwasaki Y, Marunaka Y. Ambroxol-induced modification of ion transport in human airway Calu-3 epithelia. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006; 343: 475-82.
5. Iwasaki Y, Nagata K, Yuba T, Hosogi S, Kohno K, Ohsugi S, Kuwahara H, Takemura Y, Ichiro Y. Fluoroscopy-guided barium marking for localizing small pulmonary lesions before video-assisted thoracic surgery. *Respir Med*, 2005; 99: 285-289.
6. Takemura Y, Iwasaki Y, Nagata K, Ichiro Y, Tando S, Fushiki S, Matsubara H. Influence of depletion of alveolar macrophages on apoptosis in *Candida*-induced acute lung injury. *Exp Lung Res*, 2005; 31: 307-321.
7. Iwasaki Y, Nagata K, Nakanishi M, Natsuhara A, Kubota Y, Ueda M, Arimoto T, Hara H. Double-cycle high-dose ifosfamide, carboplatin, and etoposide followed by peripheral blood stem cell transplantation for small-cell lung cancer. *Chest* 2005; 128: 2268-73.