

201028012B

差替え版

厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症研究事業

COPD 等における難治性感染症の病態把握等に関する研究

平成 20～22 年度 総合研究報告書

平成 23 年 3 月

研究代表者

宮崎 義継

(国立感染症研究所)

厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症研究事業

COPD 等における難治性感染症の病態把握等に関する研究

平成 20～22 年度 総合研究報告書

平成 23 年 3 月

研究代表者

宮崎 義継

(国立感染症研究所)

平成 20～22 年度 新興・再興感染症研究事業

「COPD 等における難治性感染症の病態把握等に関する研究」班

班員名簿

氏 名	所 属	職 名
宮崎 義継	国立感染症研究所 生物活性物質部	部長
河野 茂	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学	教授
二木 芳人	昭和大学医学部 臨床感染症学講座	教授
小川 賢二	国立病院機構東名古屋病院 臨床研究部	部長
安藤 常浩	日本赤十字社医療センター	副部長
山越 智	国立感染症研究所 生物活性物質部	主任研究官
泉川 公一	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学	助教
掛屋 弘	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学	講師
亀井 克彦	千葉大学真菌医学研究センター 病原真菌研究部門真菌感染分野	教授
渡邊 浩	久留米大学医学部 感染医学講座 臨床感染医学部門	教授
大野 秀明	国立感染症研究所 生物活性物質部	室長

目 次

I. COPD 等における難治性感染症の病態把握等に関する研究	
総合研究報告書（平成 20-22 年度）	・・・・・・・・・・ 1
研究代表者：宮崎 義継（国立感染症研究所 生物活性物質部）	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	・・・・・・・・・・ 7

I. 総合研究報告書

平成20年度-22年度 厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
「COPD等における難治性感染症の病態把握等に関する研究」班

総合研究報告書

研究代表者 宮崎義継（国立感染症研究所 生物活性物質部）

研究要旨 COPD等の呼吸器疾患に合併する慢性糸状菌感染症の的確な診断法と有効性の高い治療法の開発を促進すること、ひいては当該疾患の患者予後や生活の質の改善、ならびに当該疾患における医療の効率化等に貢献することを目的として、臨床的および基礎的研究を行った。また、平成22年度より新たに、クリプトコックス・ガッティ (*C. gattii*) 感染症の実態把握に関する研究も開始した。臨床小班では、疾患概念と患者背景、検査法、症状の検討を行った。基礎小班では、診断基準の科学的根拠の創造、および、有効な治療法の開発等を目標として、病理組織像の検証および疫学、新規診断法の開発研究、病原性に関する研究、および難治化因子に関する研究を実施した。*C. gattii*感染症については、クリプトコックス属菌株を収集し、血清型・遺伝子型を検討した。

研究分担者

河野 茂 長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・教授

二木芳人 昭和大学医学部・臨床感染症学講座・教授

小川賢二 国立病院機構東名古屋病院 臨床研究部・部長

安藤常浩 日本赤十字社医療センター・呼吸器内科・副部長

山越 智 国立感染症研究所・生物活性物質部・主任研究官

泉川公一 長崎大学大学院・医歯薬総合研究科・助教（平成20年、22年度）

掛屋 弘 長崎大学大学院・医歯薬総合研究科・講師（平成21年度）

亀井克彦 千葉大学・真菌医学研究センター・教授

渡邊 浩 久留米大学医学部・感染医学講

座・教授

大野秀明 国立感染症研究所 生物活性物質部・室長

A. 研究目的

COPD等における慢性壊死性肺糸状菌感染症はときに致死的であるが、疾患概念が曖昧であり、明確な診断指針が確立されていない。わが国と欧米諸国において、疾患の捉え方のみならず、診断名自体も統一されていない現状にある。

代表疾患である慢性肺アスペルギルス症（CPA）は、長期的予後が不良であり、予後や治療の有効性を検証する臨床研究の実施が望まれている。したがって、臨床研究の実施に先立ち、治療対象となるCPAの診断基準の確立は優先課題である。

本研究の目的は、CPAの診断基準を策定

することのみならず、CPAの的確な診断法を確立すること、および有効性の高い治療法の開発を促進することにある。本研究で得られた成果は、CPAの患者予後や生活の質の改善、ならびに医療の効率化等に貢献するものと期待される。

また、上記に加えて、平成22年度より新たに、クリプトコックス・ガッティ (*C. gattii*) 感染症に関する研究を開始した。*C. gattii*感染症は、従来型のクリプトコックス症に比べ、発病率、死亡率が高いと推定され、北米太平洋岸を中心とした発症地域の拡大傾向が指摘されている。近年、北米型と同じ遺伝子パターンをもつ*C. gattii*にわが国で感染した可能性のある症例が報告されたため、実態把握を目的として本研究を開始した。

B. 研究方法

臨床小班と基礎小班に分け、それぞれに必要な研究を行った。

<臨床小班>

1) 患者背景に関する研究

a) 臨床背景

「ミカファンギン (MCFG) オープン試験」(全国36施設)に登録された91例、ならびに、臨床試験NEOCI-0001「慢性壊死性肺アスペルギルス症 (CNPA) を対象としたMCFGとポリコナゾール (VRCZ) の比較試験」(全国24施設)に登録された107例を対象として、患者背景を検討した。(河野)

b) 遺伝子背景

長崎大学病院で、すでにCPAと診断されている患者、ならびに臨床試験NEOCI-0001に登録された患者のうち承諾のあった18施設の患者の全血を対象として、

mannose-binding lectin (MBL) 等の遺伝子多型 (一塩基多型 (SNPs)) を検討した。

(河野)

2) 検査法に関する検討

画像所見の検討

MCFGオープン試験にエントリーされた症例を対象として、胸部レントゲンおよびCTにおける画像的特徴と血清ガラクトマンナン抗原 (GM) を比較検討した。また、血清β-グルカン値の測定法による差異について検討した。(二木)

3) 症状に関する研究

細菌性肺炎患者282例とCNPA57例の臨床データを比較検討した。(小川)

<基礎小班>

4) 病理学的解析および疫学

a) CPAの病理学的解析

CPAの病態解明を目的として、病理検体が得られた症例を対象に病理組織学的に解析を行った。(安藤)

b) 侵襲性真菌症 (IFI) の疫学

1955-2006年の52年間に渡る剖検記録より、真菌症症例を検索し、疫学的に検討を行った。(安藤) (H21年度)

5) 新規抗原の診断への応用および病原性との関連

a) 診断への応用

哺乳類の細胞表層および分泌蛋白質を網羅的に同定できるシグナルシーケンスストラップ (SST-REX) 法を用い、*Aspergillus fumigatus*の膜蛋白質、分泌蛋白質の網羅的同定を行った。その中から、診断の指標となりそうな抗原を抽出し、ELISAによる新たな診断系の構築を行った。(山越)

b) 病原性との関連

上記SST-REX法により同定された蛋白質について、病原性との関連を検討した。
(宮崎)

6) 臨床プロテオミクスを用いた新規診断系の開発

臨床プロテオミクスの手法により、肺アスペルギルス症の患者血清 (IPA)、非患者血清 (Healthy)、および菌体抽出物 (Fungus) の蛋白質を網羅的に比較した。IPAとFungusに共通し、Healthyには認められない蛋白質を標的蛋白質として同定し、ウェスタンブロット法やELISA法による診断系の構築を試みた。(掛屋・泉川)

7) 難治化因子の研究

a) *A. fumigatus* の発育に及ぼす血清の影響

*A. fumigatus*の生育に影響を及ぼす血清成分の同定を行った。また、血清成分の影響について、走査型電子顕微鏡 (SEM) およびBio-Cell Tracerシステム (BCT) を用いて検討した。(亀井)

b) バイオフィーム産生能に及ぼすfetuinの影響

*A. fumigatus*のバイオフィーム産生能に及ぼすfetuinの影響を、microtiter biofilm assay (MBA) 法および共焦点レーザー走査型顕微鏡 (CLSM) を用いて検討した。(渡邊)

< *C. gattii*感染症 >

8) *C. gattii*感染症の実態把握

本年度は、わが国で保存してあるクリプトコックス属と同定された株を対象に、血清型同定を行った。(大野)

C. 研究結果

< 臨床小班 >

1) 患者背景

a) 臨床的背景

CPA は 70 歳前後に好発する疾患で、男女比は、ほぼ 3:1 であった。低体重患者が多く、肺結核後遺症を有する患者が約半数を占めていた。炎症所見について、白血球数は比較的低い傾向にあり、CRP 値、血沈 (1 時間値) は中等度の値であった。栄養状態を表す指標として総タンパクとアルブミン値を検討したところ、平均としては、特に不良ではなかった。(河野)

b) 遺伝子背景

29 例の CPA 患者の MBL 遺伝子において、C649T および G1011A の SNPs を多く認めた。また、コーカサス人の CPA (CCPA) に多い C868T は、1 例も認められなかった。(河野)

2) 画像所見

CPA の画像は多岐にわたり、アスペルギローマと CNPA は、一時点の画像のみで区別することは困難であると考えられた。血清検査についても同様に、そのみで疾患を鑑別することは困難であった。

また、β-グルカンについては、測定法の違いによる結果の乖離は少ないという結果になった。(二木)

3) 症状

CNPA の症状は、咳・痰・発熱・気道出血症状が主であり、細菌性肺炎との比較で、咳・痰は共通しており、発熱時の体温は平均値で 0.7°C 低く、気道出血症状は本疾患に特異的であった。また炎症マーカーである CRP 値は、6.60mg/dl と細菌性肺炎よりも低

値であった。(小川)

<基礎小班>

4) 病理学的解析および疫学

a) CPAの病理組織学的解析

CPAにおいては、空洞および気道の上皮障害が生じ、ついで気腔への強い滲出反応・壊死性変化とさらに実質での器質化を生ずる。つまり菌に由来する上皮障害と好中球反応が関与した組織障害(潰瘍・壊死)と慢性炎症が関与した器質化が同時に進行する病態と考えられた。(安藤)

b) IFIの疫学

IFI罹患率は1960年代後半より1986年を頂とする漸増傾向を呈していた。近年(2001-2006年)の罹患率は4.2%で、52年間の平均と同等であった。1980年代後半のアゾール系抗菌薬が使用される以前の主な原因菌は*Candida*属であったが、近年では*Aspergillus*属や*Mucor*といった糸状菌がIFIの60%以上を占める主要な病原菌となっていた。また、基礎疾患として、呼吸器疾患を有する患者の割合が増加してきていた。(安藤)

5) 新規抗原の診断への応用および病原性との関連

a) 診断への応用

SST-REX法を用いて得られた*A. fumigatus*の細胞外蛋白質のなかで2つの蛋白質についてELISA系の構築を試みた。うち一つの蛋白質B68についてプロトタイプサンドイッチELISA系を構築でき、アスペルギルス感染マウス血清で抗原が検出できる可能性のデータが得られた。(山越)

b) 病原性との関連

*A. fumigatus*のY-1遺伝子破壊株は、孢子形成に異常を認めた。また、マウスを用い

た感染実験により病原性の低下も示唆された。(宮崎)

6) 臨床プロテオミクス研究

検出された蛋白質のうち、アスペルギルス属に特異的な抗原として、アスペルギルス由来ユビキチン様蛋白質を同定した。さらに、本蛋白質に対する新しい抗体を作製することに成功し、western blotting法により検証したが、特異性は低く、新規抗原検査としての可能性は低かった。今後、同様の手法で別の候補蛋白質を検討することで新たな抗原検索が可能と思われる。(掛屋・泉川)

7) 難治化因子に関する検討

a) バイオフィーム様構造の構築機構に関する検討

バイオフィーム様構造物の構築が血清添加により促進することを明らかにした。さらに血清成分を分画し、糖タンパク質の一つがバイオフィーム構築促進に重要な役割を果たしている事を明らかとした。SEMを用いた形態観察およびBCTを用いた生育速度の定量的解析においても有意な差を認めた。(亀井)

b) バイオフィーム産生能に及ぼすFetuinの影響

MBA法およびCLSMを用いた検討により、Fetuinは、*A. fumigatus*のバイオフィーム産生能を増強することが示唆された。(渡邊)

<*C. gattii*感染症>

8) *C. gattii*感染症の実態把握

対象となった70株中、クリプトコックス属は69株であり、うち68株が血清型Aの*C. neoformans*、残る1株は*C. unigattlatus*と

同定され、今回の検討では *C. gattii* 株は検出されなかった。(大野)

D. 考察

1. CPAの診断基準に必須の項目に関する提言

治療が必要なCPAの診断に必須と考えられる項目として、下記4項目を提案する。

1) 症状および炎症所見

a) アスペルギルス症に起因すると考えられる、咳嗽、血痰・喀血、等の呼吸器症状。

b) 全身性炎症反応に伴う、発熱、CRP上昇。

2) 画像所見

a) 数ヶ月以内の肺の新たな陰影の出現。

b) 既存のアスペルギローマ等の陰影の増悪*。

* アスペルギローマが合併する場合は、空洞壁の肥厚や周囲への進展も増悪と捉える。

3) 原因診断(真菌学的検査所見)

a) アスペルギルス属を気道由来検体あるいは無菌的な検体から分離。

あるいは、

b) GM陽性、または、オクタロニー法による沈降抗体陽性。

4) 他の疾患の除外

3日以上注射用抗菌薬の投与により十分な効果が得られず、真菌感染症と判断される場合。

2. 診断基準の各項目等に関する考察

①患者背景

基礎疾患として、COPD等の慢性肺疾患、および肺結核症を主とする肺抗酸菌感染症の後遺症が重要であることが示唆された。

遺伝子背景としては、本邦のCPAに特異

的な遺伝子多型が存在する可能性がある。

②症状

気道出血症状は、肺炎との鑑別点となりうることが判明した。

③検査

高頻度に使用される血清診断法であるβ-グルカンについて、測定法の違いによる結果の乖離は少ないことが示された。

また、GMに関する検討で、GMのみでは、本疾患を区別することは困難であることが示された。

④画像所見

一時点の画像のみによる診断は困難であり、経過やその他の臨床所見を考慮する必要がある。

3. CPAの基礎研究に関する考察

病理組織に関する研究で、CPAは、菌に由来する上皮障害と好中球反応が関与した組織障害(潰瘍・壊死)と慢性炎症が関与した器質化が同時に進行する病態と考えられた。また、疫学的に肺糸状菌感染症の増加が示された。

新規診断法の開発においては、SST-REX法、臨床プロテオミクスを応用した新たな診断系構築の可能性が示された。

難治化因子に関しては、バイオフィーム形成に及ぼす宿主側因子を同定し、診断や治療への応用が期待される結果となった。

4. *C. gattii*感染症に関する考察

結果として、今回は *C. gattii* 株は1株も同定されず、従来より報告されているように、日本で臨床分離されるクリプトコックス属のほとんどは血清型Aの *C. neoformans* であることを裏付ける結果であった。しかし、今回の検討は日本国内の点での検討に過ぎず、今後は継続的かつ全国的なサーベイラ

ンスを行う必要がある。

E. 結論

臨床小班では、治療が必要なCPAの診断における必須項目の検証が行われた。

基礎小班では、CPAの病理像、IFIの疫学、新規診断法、病原因子、および難治化因子に関する良好な結果が得られた。

新たに開始した*C. gattii*感染症については、今後も更なる規模での検討が強く望まれる。

F. 健康危険情報

各年度の研究分担報告書を参照。

G. 研究発表

論文発表

成果刊行物一覧を参照

学会発表

各年度の研究分担報告書を参照。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

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
二木芳人	3 抗真菌薬	浦部晶夫・島田和幸・川合眞一	今日の治療薬解説と便覧 2011	南江堂	東京	2011	116-129
二木芳人	カンジダ症で使用される薬剤の特徴とガイドラインでの変更点 1) ポリエン系抗真菌薬	河野 茂	米国感染症学会 IDSA ガイドライン 真菌症治療の UP-TO-DAT E~	医薬ジャーナル社	大阪	2010	54-57
吉田耕一郎, 芳人	薬剤感受性試験や診断における進歩	河野 茂	米国感染症学会 IDSA ガイドライン 真菌症治療の UP-TO-DAT E~	医薬ジャーナル社	大阪	2010	44-51
小川賢二, 滝 久司	アスペルギルス症で使用される薬剤の特徴とガイドラインの変更点 2) アゾール系抗真菌薬	河野 茂	米国感染症学会 IDSA ガイドライン 真菌症治療の UP-TO-DAT E~	医薬ジャーナル社	大阪	2010	183-187
金子幸弘, 宮崎義継	5 カンジダによる各臓器感染症の推奨治療と予防 3) 慢性播種性カンジダ症の治療	河野 茂	米国感染症学会 IDSA ガイドライン 真菌症治療の UP-TO-DAT E~	医薬ジャーナル社	大阪	2010	145-150
二木芳人	肺真菌症	山口 徹・北原光夫・福井次矢	今日の治療指針	医学書院	東京	2010	242-244
二木芳人	抗真菌薬	浦部晶夫・島田和幸・川合眞一	今日の治療薬解説と便覧 2010	南江堂	東京	2010	114-128
金子幸弘, 宮崎義継	◇基礎編◇II 各論 11 耐性真菌 : Candida, Aspergillus, Cryptococcus	飯沼由嗣、館田一博	感染症診療の基礎と臨床~耐性菌の制御に向けて~	医薬ジャーナル社	大阪	2010	123-134

小川賢二, 中川 拓	アレルギー性気管 支肺アスペルギル ス症	工藤翔二	呼吸器症候群 第2版II	日本臨牀 社	大阪	2009	30-33
河野 茂, 宮崎義継 ほか		一般医療従 事者のため の深在性真 菌症に対す る抗真菌薬 使用ガイド ライン作成 委員会	一般医療従事 者のための抗 真菌薬使用ガ イドライン			2009	
二木芳人	3.抗真菌薬	水島裕・浦 部晶夫・島 田和幸・川 合眞一	今日の治療薬 解説と便覧 2009	南江堂	東京	2009	121-135
吉田耕一 郎,小司久 志,二木芳 人	II 病原真菌の 真菌学・免疫・薬 剤感受性 Q16 真菌に対する静 菌/殺菌の考え方 は?	河野 茂	深在性真菌症 Q&A 改訂 3版	医薬ジャ ーナル社	大阪	2009	66-71
吉田耕一 郎,小司久 志,二木芳 人	III 深在性真菌 症の診断 Q25 深在性真菌症の 血清診断は有用 か?	河野 茂	深在性真菌症 Q&A 改訂 3版	医薬ジャ ーナル社	大阪	2009	102-104
吉田耕一 郎,小司久 志,二木芳 人	IV よくみる真 菌症の治療 Q45 カンジダ属の菌 種による違いは あるのか?	河野 茂	深在性真菌症 Q&A 改訂 3版	医薬ジャ ーナル社	大阪	2009	168-170
吉田耕一 郎,小司久 志,二木芳 人	IV よくみる真 菌症の治療 Q46 カンジダ血症の 治療法は?	河野 茂	深在性真菌症 Q&A 改訂 3版	医薬ジャ ーナル社	大阪	2009	171-174
Greene R, Shibuya K, Ando T	Histology and radiology	Jean-Paul Latge, William J. Steinbach	<i>Aspergillus fumigatus</i> and Aspergillosis	ASM press	Washing ton DC, USA	2009	353-362
小川賢二	主な呼吸器疾患の 診断と治療 肺感 染症-肺真菌症-	宮城征四郎 監修、石原 享介・谷口 博之・藤田 次郎編	呼吸器病学レ ジデントマニ ュアル第4版	医学書院	東京	2008	257-265
吉田耕一 郎,小司久 志,二木芳 人	IV 特殊な病原 微生物による感 染症の診断と治 療 真菌症	前崎繁文	感染症内科ク リニカルスタ ンダード	文光堂	東京	2008	222-231

雑誌

著者氏名	論文タイトル名	雑誌名	巻	ページ	出版年
Tashiro T, Izumikawa K, Tashiro M, Takazono T, Morinaga Y, Yamamoto K, Imamura Y, Miyazaki T, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Kohno S.	Diagnostic significance of <i>Aspergillus</i> species isolated from respiratory samples in an adult pneumology ward.	Med Mycol		in press	2011
Nagi M, Nakayama H, Tanabe K, Bard M, Aoyama T, Okano M, Higashi S, Ueno K, Chibana H, Niimi M, Yamagoe S, Umeyama T, Kajiwara S, Ohno H, Miyazaki Y	Transcription factors CgUPC2A and CgUPC2B regulate ergosterol biosynthetic genes in <i>Candida glabrata</i>	Genes Cells	16	80-89	2011
Saijo T, Miyazaki T, Izumikawa K, Mihara T, Takazono T, Kosai K, Imamura Y, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Kohno S.	kn7p Is Involved in Oxidative Stress Response and Virulence of <i>Candida</i> <i>glabrata</i> .	Mycopatholo gia	169	81-90	2010
金子幸弘, 宮崎義 継	連載企画・感染対策 真菌感染症に必要な抗 菌薬対策～注意すべき 真菌症とその治療～	難病と在宅ケ ア	16	62-65	2010
Kaneko Y, Ohno H, Fukazawa H, Murakami Y, Imamura Y, Kohno S, Miyazaki Y	Anti- <i>Candida</i> biofilm activity of micafungin is attenuated by voriconazole but restored by pharmacological inhibition of Hsp90 related stress responses	Med Myocol	48	606-612	2010

Izumikawa K, Takazono T, Kohno S	Chronic aspergillus infections of the respiratory tract: diagnosis, management and antifungal resistance	Curr Opin Infect Dis	23	584-589	2010
金子幸弘, 宮崎義 継	特集・抗真菌薬の基礎 と臨床ー今日の考え方 ー 1. アゾール系抗 真菌薬ーその基礎ー	化学療法の領 域	26	540-551	2010
林 悠太, 小川賢 二	特集 抗真菌薬の基礎 と臨床ー今日の考え方 ー 4. キャンディン 系抗真菌薬 (MCFG) - その臨床-	化学療法の領 域	26	570-575	2010
Izumikawa K, Nakano K, Kurihara S, Imamura Y, Yamamoto K, Miyazaki T, Sakamoto N, Seki M, Ishimatsu Y, Takeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Tsuchiya T, Yamasaki N, Tagawa T, Mukae H, Nagayasu T, Kohno S	Diffuse alveolar hemorrhage following itraconazole injection	Intern Med	49	497-500	2010
Ohno H, Ogata Y, Suguro H, Yokota S, Watanabe A, Kamei K, Yamagoe S, Ishida-Okawara A, Kaneko Y, Horino A, Yamane K, Tsuji T, Nagata N, Hasegawa H, Arakawa Y, Sata T, Miyazaki Y	An outbreak of histoplasmosis among healthy young Japanese women after traveling to Southeast Asia	Inter Med	49	491-495	2010
Kohno S, Izumikawa K, Ogawa K, Kurashima A, Okimoto N, Amitani R, Takeya H, Niki Y, Miyazaki Y	Intravenous micafungin versus voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a multicenter trial in Japan	J Infecion	61	410-418	2010

金子幸弘, 宮崎義 継	呼吸器感染症に向かう 臨床医の決断力ーなぜ この治療薬でいくか. 新規治療薬の展望 2) 抗真菌薬	感染と抗菌薬	13	377-383	2010
Kaneko Y, Ohno H, Kohno S, Miyazaki Y	Micafungin alters the expression of genes related to cell wall integrity in <i>Candida</i> <i>albicans</i> biofilms	Jpn J Infect Dis	63	355-357	2010
Miyazaki T, Inamine T, Yamauchi S, Nagayoshi Y, Saijo T, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S	Role of the Slr2 mitogen-activated protein kinase pathway in cell wall integrity and virulence in <i>Candida</i> <i>glabrata</i>	FEMS Yeast Res	10	343-352	2010
Kaku N, Seki M, Doi S, Hayashi T, Imanishi D, Imamura Y, Kurihara S, Miyazaki T, Izumikawa K, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Tashiro T, Kohno S	A case of intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL) with no abnormal findings on chest computed tomography diagnosed by random transbronchial lung biopsy	Intern Med	49	2697-2701	2010
Miyazaki T, Yamauchi S, Inamine T, Nagayoshi Y, Saijo T, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S	Roles of calcineurin and Crz1 in antifungal susceptibility and virulence of <i>Candida</i> <i>glabrata</i>	Antimicrob Agents Chemother	54	1639-1643	2010
Kohno S, Izumikawa K	Posaconazole for chronic pulmonary aspergillosis: The next strategy against the threat of azole-resistant <i>Aspergillus</i> infection	Clin Infect Dis	51	1392-1394	2010

吉田耕一郎, 小 司久志, 二木芳 人	2010 年臨時増刊号 テーラーメイド治療 のための治療薬の選 択と使用法ガイドラ インX I .感染症 4. 慢性肺アスペルギル ス症	Medical Practice	27	371-375	2010
吉田耕一郎, 二 木芳人	肺真菌症への外科的 治療の適応を考える	感染と抗菌薬	13	367-371	2010
吉田耕一郎, 小 司久志, 二木芳 人	感染症 up to date ～日常遭遇する感染 症への対処法～感染 症診断・治療・予防の 進歩 2.真菌感染症 診断はどうするの か?	Modern physician	30	684-687	2010
吉田耕一郎, 二 木芳人	抗真菌薬の基礎と臨 床—今日の考え方— 6.アムホテリシンBリ ポソーム製剤—その 臨床—	化学療法の領 域	26	589-597	2010
Takemoto K, Yamamoto Y, Ueda Y, Kanazawa K, Yoshida K, Niki Y	Comparative Study on the Efficacy of Liposomal Amphotericin B and Voriconazole Pulmonary Aspergillosis Model	Chemothera py	55	105-113	2009
Saijo T, Miyazaki T, Izumikawa K, Mihara T, Takazono T, Kosai K, Imamura Y, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Kohno S	Skn7p Is Involved in Oxidative Stress Response and Virulence of <i>Candida</i> <i>glabrata</i>	Mycopatholo gia	169	81-90	2009
Kaneko Y, Ohno H, Imamura Y, Kohno S, Miyazaki Y	The effects of an hsp90 inhibitor on the paradoxical effect	Jpn J Infect Dis	62	392-393	2009

Takazono T, Izumikawa K, Mihara T, Kosai K, Saijo T, Imamura Y, Miyazaki T, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Kohno S	Efficacy of combination antifungal therapy with intraperitoneally administered micafungin and aerosolized liposomal amphotericin B against murine invasive pulmonary aspergillosis	Antimicrob Agents Chemother	53	3508-3510	2009
小川賢二	■特集 わが国と欧米における抗真菌薬治療の現状 Q&A 形式で学ぶ真菌感染症診療の実際 慢性型肺アスペルギルス症の治療における菌産生エラスターゼ阻害療法の可能性について	深在性真菌症	5	34-35	2009
Nagi M, Tanabe K, Takano Y, Kikuchi K, Miyazaki Y, Niimi M	Serum or bile affects the in vitro azole susceptibilities of <i>Candida</i> spp	Jpn J Infect Dis	62	306-308	2009
Okumura A, Suzuki T, Dohmae N, Okabe T, Hashimoto Y, Nakazato K, Ohno H, Miyazaki Y, Yamagoe S	Identification and assignment of three disulfide bonds in mammalian leukocyte cell-derived chemotaxin 2 by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry	Biosci Trends	3	139-143	2009
大野秀明, 宮崎義継	医療・福祉施設における感染制御と臨床検査. 各論 2. 微生物の種類別にみた施設内感染制御. 3)真菌. クリプトコックス	臨床検査(増刊号)	53	1381-1386	2009
Nakamura S, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S	Pulmonary cryptococcosis in late pregnancy and review of published literature	Mycopathologia	167	125-131	2009

Takemoto K, Yamamoto Y, Ueda Y, Kanazawa K, Yoshida K, Niki Y	Comparative study on the efficacy of liposomal amphotericin B and voriconazole pulmonary aspergillosis model	Chemotherap	55	105-113	2009
Okumura Y, Ogawa K, Uchiya K, Komori Y, Nonogaki T, Nikai T	Biochemical properties of elastase inhibitor, AFLEI from <i>Aspergillus flavus</i>	Jpn J Med Mycol	49	87-93	2008
Okumura Y, Matsui T, Ogawa K, Uchiya K, Nikai T	Biochemical properties and primary structure of elastase inhibitor AFUEI from <i>Aspergillus fumigatus</i> .	J Med Microbiol	57	803-808	2008
吉田耕一郎, 小司久志, 二木芳人	(1→3)- β -D-グルカン測定の問題点と進歩	日本医真菌学会雑誌	49	75-80	2008
Izumikawa K, Zhao Y, Motoshima K, Takazono T, Saijo T, Kurihara S, Nakamura S, Miyazaki T, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Hayashi T, Kohno S	A case of pulmonary cryptococcosis followed by pleuritis in an apparently immunocompetent patient during fluconazole treatment	Med Mycol	46	595-599	2008
Saijo T, Izumikawa K, Takazono T, Kosai K, Kurihara S, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Fukushima K, Kohno S	A case of <i>Legionella pneumophila</i> pneumonia followed by invasive aspergillosis.	Jpn J Infect Dis	61	379-81	2008