

- 美, 鈴野逸雄, 関谷紀貴, 佐藤綾香, 亀井克彦: 血液培養から *Rhodotorula* sp. が検出された 3 症例. 第 25 回日本臨床微生物学会総会, 横浜, 日臨微誌 23(4): 208, 2014. 2. 1-2.
26. Hagiwara D, Shimizu K, Ohba A, Kamei K, Gono T, Kawamoto S, Gomi K: A novel transcriptional regulator AtrR of *Aspergillus fumigatus* is required for azole resistance, hypoxia growth, and expression of ABC transporter gene Cdr1B. 6th Advances Against Aspergillosis, Abstract Book p.140, Madrid, Spain, 26 Feb-1 Mar, 2014.
27. Watanabe A, Kikuchi K, Oku Y, Ito J, Taguchi H, Yarita K, Muraosa Y, Yahiro M, Yaguchi T, Kamei K: Antifungal susceptibility and the frequency of *Aspergillus fumigatus*-related species of clinical strains collected as "*A. fumigatus*" from various area in Japan. 6th Advances Against Aspergillosis, Abstract Book p.158, Madrid, Spain, 26 Feb-1 Mar, 2014.
28. 亀井克彦: 高病原性真菌による感染症について. 真菌症フォーラム第 15 回学術集会, プログラム/抄録集 p. 12, 東京, 2014. 2. 8.
29. 坂名城隼, 村長保憲, 豊留孝仁, 渡辺哲, 亀井克彦: スエヒロタケの器管内投与がアレルギー性気道炎症モデルマウスに与える影響. 真菌症フォーラム第 15 回学術集会, プログラム/抄録集 p. 60, 東京, 2014. 2. 8.
30. 渡邊哲, 多田裕司, 伊藤隆, 斉藤康栄, 清野みき, 小原宏哉, 小林倫子, 石井猛, 亀井克彦: *Exophiala oligosperma* による皮膚黒色菌糸症に併発した肺病変. 真菌症フォーラム第 15 回学術集会, プログラム/抄録集 p. 77, 東京, 2014. 2. 8.
31. 烏仁凶雅, 豊留孝仁, 山口正視, 高橋梓, 渡辺哲, 亀井克彦: 血清もしくは fetuin A 添加時に形成される *Aspergillus* 5 菌種の biofilm に関する比較検討. 真菌症フォーラム第 15 回学術集会, プログラム/抄録集 p. 95, 東京, 2014. 2. 8.
32. 清水公德, 王丹霓, 高橋梓, 山口正視, 亀井克彦, 川本進: *Cryptococcus gattii* の莢膜合成系遺伝子と病原性の関与. 真菌症フォーラム第 15 回学術集会, プログラム/抄録集 p. 96, 東京, 2014. 2. 8.
33. 田辺公一, 大野秀明, 金子幸弘, 梅山隆, 山越智, 名木稔, 知花博治, 亀井克彦, 宮崎義継: *Candida glabrata* の FKS 遺伝子変異による MCFG 耐性化. 真菌症フォーラム第 15 回学術集会, プログラム/抄録集 p. 89, 東京, 2014. 2. 8.
34. 大久保陽一郎, 大野秀明, 篠崎稔, 宮崎義継, 根本哲生, 若山恵, 栃木直文, 石渡誉郎, 中山晴雄, 下平佳代子, 安藝恭子, 亀井克彦, 田辺公一, 金子幸弘, 梅山隆, 山越智, 渋谷和俊: アウトブレイク型 *Cryptococcus gattii* 株に対する組織学的ならびに網羅的遺伝子解析. 真菌症フォーラム第 15 回学術集会, プログラム/抄録集 p. 97, 東京, 2014. 2. 8.
35. 山岸由佳, 平井潤, 末松寛之, 浜田幸宏, 小嶋美蓉子, 松岡裕, 星野哲朗, 安木明弘, 片岡卓也, 今井裕一, 打田和治, 植田広海, 道勇学, 岩城正佳, 亀井克彦, 三嶋廣繁: 生体腎移植後にムーコル症を発症した 1 例. 真菌症フォーラム第 15 回学術

- 集会, プログラム/抄録集 p. 74, 東京, 2014. 2. 8.
36. 渡邊哲, 亀井克彦: シンポジウム 31 アスペルギルス症に対する感染管理. 第 29 回日本環境感染学会総会・学術集会, プログラム・抄録集 p. 222, 東京, 2014. 2. 15.
37. 亀井克彦: 真菌症の現状と展望. 東京大学医科学研究所 千葉大学真菌医学研究センター共同利用・共同研究拠点事業 平成 25 年度成果報告会, 東京, 2014. 3. 7.
38. 清水公德, 王丹霓, 上野圭吾, 高橋 梓, 金城雄樹, 亀井克彦, 川本進: *Cryptococcus gattii* の莢膜は病原性に必須である. 第 87 回日本細菌学会総会, 日本細菌学雑誌 69(1): 180, 東京, 2014. 3. 26-28.
- F. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等実用化研究事業）
（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 免疫アレルギー研究分野）
分担研究年度終了報告書

アレルギー性気管支肺真菌症の診断・治療指針確立のための調査研究

研究分担者 松瀬厚人 東邦大学医学部内科学呼吸器内科学 教授

研究要旨

ABPA の診断には気道からの *Aspergillus fumigatus* 同定を必須としないため、通常は血清学的、画像的所見を根拠に診断が行われている。本研究は血清学的、画像的に確定診断された ABPA 症例の気道に実際に定着している真菌を同定することを目的とした。11 例の血清学的、画像的 ABPA 症例の自然喀出もしくは気管支鏡によって得られた粘液栓子から培養された真菌を形態学的または遺伝子学的に同定した。気道から最も高頻度に同定されたのは、*Aspergillus* 属 (n=8) であり、以下 *Schizophyllum commune* (n = 4)、*Candida albicans* (n = 2)、*Rhizopus oryzae* (n = 1)、*Penicillium* 属 (n = 1) の順であった。*Aspergillus* 属の中では、*Aspergillus fumigatus* (n=2) よりも *Asp. niger*, *Asp. terreus* and *Asp. sydowii* (総計 6 例) の方が高頻度に同定された。多くの症例が血清学的に複数の真菌に感作されており、感作真菌と定着真菌は乖離していた。今回の結果から、ABPA の診断において真菌の同定を行わずに抗真菌薬が投与されると、近年世界的に増増加傾向にあるアゾール耐性 *Aspergillus* が誘導される可能性が危惧される。

A.研究目的

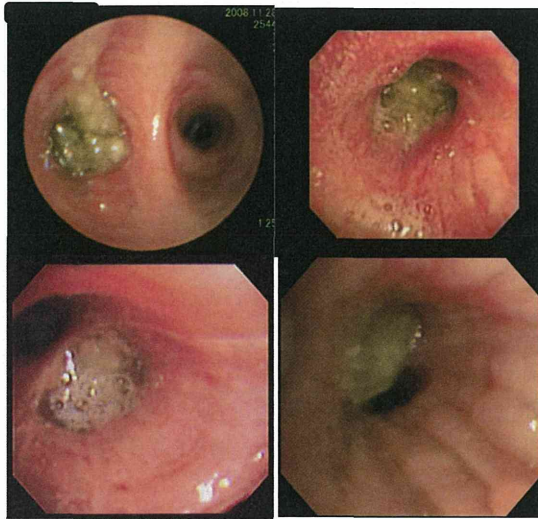
ABPA の診断には、気道からの原因真菌の同定は必須ではなく、血清学的所見および画像所見のみで、真菌の同定を行わずに臨床診断されることが多い。国際的な真菌症治療ガイドラインにおいて、ABPA 治療の第一選択薬としてステロイドとアゾール系抗真菌薬が推奨されている。ABPA の原因真菌としては、*Aspergillus fumigatus* が最も多いが、他の真菌種や特に本邦では担子菌が原因となる症例も報告されている。従って、真菌培養を行わずに、*Aspergillus fumigatus* を想定した抗真菌薬投与をおこなことで、アゾールに感受性の低い耐性真菌が

誘導される可能性が否めず、本邦における ABPA の原因真菌を明らかにすることは重要であると考えられる。本研究は、血清学的および放射線学的に確定診断された ABPA 患者の感作真菌に加えて、気道に定着している真菌種を同定することを目的とした。

B.研究方法

血清学的所見および画像所見により診断された ABPA 症例 11 例（平均年齢 57.5 ± 17.1 歳、男：女=4:7）を対象とした（。全例が Rosenberg Patterson の診断基準による確定例であった。経過中に自然喀出された、および/または下図に示

す様に気管支鏡検査によって得られた粘液栓子中の真菌を、形態学および遺伝子学的に同定した。全例において真菌特異的血清IgE値測定あるいは皮膚テストを行い、感作真菌を同定した。



(倫理面への配慮)

本研究は長崎大学病院倫理委員会の許可のもとにすべての患者から書面でのインフォームドコンセントを得たうえで行い、対象の情報はすべてコード化し、オリジナルデータと連結不可能とした。研究の内容と進展状況は長崎大学病院臨床研究センターホームページで一般に開示した。

C. 研究結果

Aspergillus 非特異的な所見 (Table 1)

1例を除き、気管支喘息を合併していた。全身性ステロイド投与前のデータでは、全例で末梢血好酸球増多と血清総IgE値の上昇が認められた。画像的には全例で呼吸器症状を有する時期に、肺の浸潤影とHRCTにより中枢性気管支拡張像が認められた。

Table 1. Non-specific diagnostic criteria for *Aspergillus*

No	Sex/Age (y)	Asthma	Post BD %FEV _{1.2}	Peripheral eosinophils (μL)	Total IgE (IU/L)	Chest infiltration	CB
1	F/31	Y	122.0	567	724.7	Y	Y
2	F/61	Y	126.1	730	2357.0	Y	Y
3	M/38	Y	48.9	1335	9021.6	Y	Y
4	F/69	N	94.3	806	863.1	Y	Y
5	F/46	Y	97.2	1204	1109.7	Y	Y
6	F/56	Y	76.6	413	3442.0	Y	Y
7	M/88	Y	101.9	854	745.7	Y	Y
8	F/63	Y	108.4	1092	1396.7	Y	Y
9	F/56	Y	89.6	940	9630.0	Y	Y
10	M/79	Y	124.0	1730	3395.0	Y	Y
11	M/46	Y	43.8	2914	722.6	Y	Y

BD, bronchodilator; CB, central bronchiectasis; N, no; Y, yes.

Aspergillus 特異的な所見

全例で血清*Aspergillus*特異的IgEと即時型皮膚反応が陽性であった。Arthus型皮膚反応と*Aspergillus*に対する血清中沈降抗体は約4割で陽性であった。気道から最も高頻度に同定されたのは、*Aspergillus*属(n=8)であり、以下*Schizophyllum commune*(n=4)、*Candida albicans*(n=2)、*Rhizopus oryzae*(n=1)、*Penicillium*属(n=1)の順であった。*Aspergillus*属の中では、*Aspergillus fumigatus*(n=2)よりも*Asp. niger*, *Asp. terreus* and *Asp. sydowii*(総計6例)の方が高頻度に同定された(Table 2)。

Table 2. Specific diagnostic criteria for *Aspergillus*.

No	Sex/Age (y)	Sample	Colonizing Fungi	<i>Aspergillus</i> IgE	<i>Aspergillus</i> Skin test (Type I)	<i>Aspergillus</i> Skin test (Type III)	<i>Aspergillus</i> Precipitants
1	F/31	BF	<i>A. niger</i> <i>C. albicans</i>	-	+	+	-
2	F/61	BF	<i>S. commune</i> <i>A. sydowii</i>	-	+	+	-
3	M/38	BF	<i>A. fumigatus</i> <i>A. niger</i>	-	+	-	+
4	F/69	BF	<i>S. commune</i>	-	+	-	-
5	F/46	Exp	<i>Penicillium</i> spp.	-	+	-	+
6	F/56	BF	<i>A. fumigatus</i> <i>Rhizopus oryzae</i>	-	+	-	+
7	M/88	BF	<i>A. terreus</i>	-	+	-	-
8	F/63	Exp	<i>A. niger</i>	-	+	ND	-
9	F/56	BF	<i>S. commune</i>	-	+	+	-
10	M/79	Exp	<i>C. albicans</i>	-	+	+	-
11	M/46	Exp	<i>A. terreus</i>	-	+	-	+

BF, mucus plug obtained by bronchofiberscopy; Exp, naturally expectorated mucous plug; *A. niger*, *Aspergillus niger*; *C. albicans*, *Candida albicans*; ND, not done; *S. commune*, *Schizophyllum commune*; *A. sydowii*, *Aspergillus sydowii*; *A. fumigatus*, *Aspergillus fumigatus*; *A. terreus*, *Aspergillus terreus*; +, positive; -, negative.

多くの患者が血清学的に*Aspergillus*を含む複数の真菌に感作されており、感作真菌と気道定着真菌との間には乖離

が認められた (Table3)。

Table 3. Comparison of colonizing and sensitizing fungi.

No	Sex/Age (y)	Colonizing fungi	Sensitizing fungi	Sensitizing allergens excluding fungi
1	F/31	<i>A. niger</i> <i>C. albicans</i>	<i>Asp.</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Candida</i>	HD, mites, food, cats, dogs
2	F/61	<i>S. commune</i> <i>A. sydowii</i>	<i>Asp.</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Candida</i>	Mites
3	M/38	<i>A. fumigatus</i> <i>A. niger</i>	<i>Asp.</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Candida</i>	HD
4	F/69	<i>S. commune</i>	<i>Asp.</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Candida</i>	Food
5	F/46	<i>Penicillium</i> spp	<i>Asp.</i> , <i>Penicillium</i>	pollen
6	F/56	<i>A. fumigatus</i> <i>Rhizopus oryzae</i>	<i>Asp.</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Candida</i> , <i>Mucor</i>	Food
7	M/88	<i>A. terreus</i>	<i>Asp.</i> , <i>Penicillium</i>	None
8	F/63	<i>A. niger</i>	<i>Asp.</i>	Mites, pollen
9	F/56	<i>S. commune</i>	<i>Asp.</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Candida</i>	HD, mites, pollen
10	M/79	<i>C. albicans</i>	<i>Asp.</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Candida</i>	HD, mites, food
11	M/46	<i>A. terreus</i>	<i>Asp.</i>	HD, mites, cats

HD, mucous plug obtained by bronchofibroscopy; Exp, laterally expectorated mucous plug; *Asp.*, *Aspergillus*; *A. niger*, *Aspergillus niger*; *C. albicans*, *Candida albicans*; HD, house dust; *S. commune*, *Schizosporium commune*; *A. sydowii*, *Aspergillus sydowii*; *A. fumigatus*, *Aspergillus fumigatus*; *A. terreus*, *Aspergillus terreus*.

以上より、血清学的所見および画像所見により確定診断された ABPA 症例の気道には複数の真菌が定着しており、実際に定着している真菌と感作真菌とは一致しないことが多い。近年、日本を含む世界中でアゾール耐性 *Aspergillus* の増加が問題となっている。我々の教室の検討において、アゾール系真菌薬の投与期間とアゾール耐性 *Aspergillus* の出現との間には相関があることが示されており、真菌の同定を行わず、投与期間の設定もないまま、漫然と ABPA に対して抗真菌薬が投与されれば、アゾール耐性 *Aspergillus* が誘導される可能性が危惧される。

D.健康危険情報

本研究は介入研究ではなく、健康被害は生じていない。

E.研究発表

1. 論文発表

1. Matsuse H, Tsuchida T, Fukahori S, Kawano T, Nishino T, Fukushima C, Kohno S. Dissociation between sensitizing and colonizing fungi in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111: 190-193.

2. 松瀬厚人、河野 茂 ピットフォール アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 呼吸 32:1188-1193, 2013

F. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等実用化研究事業）
（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 免疫アレルギー研究分野）
分担研究年度終了報告書

本邦におけるアレルギー性気管支肺真菌症（ABPM）症例の臨床像の検討

研究分担者 小熊 剛 東海大学医学部内科学系呼吸器内科学 講師

研究要旨：

背景：アレルギー性気管支肺真菌症（ABPM）は再発例が多く、放置すれば慢性気道感染を併発し呼吸不全に至りうる慢性疾患として知られている。しかし、現在まで本邦ではABPMに関する体系的な検討はされておらず、その実態は不明である。

目的：本邦の実態に則した ABPM の診断・治療基準の作成を目指し、その基礎データ収集のため、質問票による全国調査を行う。

方法；本呼吸器学会認定施設・関連施設、日本アレルギー学会認定教育施設（内科系）計 906 施設に ABPM の診療実態に関する質問票・症例フォームを送付し、その回答を元に ABPM 症例の臨床像の解析を行った。

結果：134 施設より、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 390 例、アスペルギルス以外の真菌による ABPM 59 例、鑑別不能 23 例の計 472 症例が集積された。性別では女性がやや多く、発症年齢は 60 歳代がピークであった。従来の海外の報告に比し高齢発症であり、女性でより高齢発症の傾向があった。また、78%で喘息を有し、胸部 CT 上 83%で中枢性気管支拡張を認めた。胸部 CT では嚢胞化・線維化も 13%で認め、進行例の存在が示唆された。喀痰検査ではアスペルギルス属が喀痰検査施行例 216 例中 155 例（72%）と最多で検出されたが、スエヒロタケも 16 例で検出され、本邦の ABPM の特徴である可能性が示唆された。治療は経口ステロイド剤が 344 例（76%）で投与され、約半数で（52%）で 1 年以上継続投与されていた。抗真菌剤は 259 例 55%で使用されていた。また、これらの治療に関わらず 48%で再発・再燃が認められた。

考察・結論：今回の調査で本邦における ABPM は発症年齢、原因真菌が従来の海外と報告と異なり、独自の臨床像を有する可能性が推察された。今後、本邦の実情に則した診断基準・治療指針を作成が望まれる。

研究協力者

友松 克允 東海大学医学部内科学
系呼吸器内科学 助教

A. 研究目的

背景：アレルギー性気管支肺真菌症（ABPM）は再発例が多く、放置すれば肺の線維化・呼吸不全に至る慢性疾患として知られている。しかし今まで本邦での ABPM に関する体系的な検討はされておらず、その本邦での実態はその実態は不明である。

目的：今回、本邦の実態に則した ABPM

の診断・治療基準の作成を目指し、その基礎データ収集のため、質問表による全国調査を行った。

B. 研究方法

日本呼吸器学会認定施設・関連施設、日本アレルギー学会認定教育施設(内科系)計 906 施設に ABPM の診療実態に関する質問票・症例フォームを送付した。各施設より回答された症例フォームから各症例の基礎データを収集し、本邦における ABPM 症例の臨床像の解析を行った。

(倫理面への配慮)

すでに当院の倫理委員会の審査で承認済である。質問票・症例フォームは各々の施設から送付の段階ですべて匿名化されている。

C. 研究結果

134 施設よりアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 390 例、アスペルギルス以外の真菌による ABPM 59 例、鑑別不能 23 例の計 472 症例が集積された(2013 年 1 月時点)。性別では女性が 58%とやや多かった。発症年齢の中央値は 58 歳、60 歳代にピークに有していた。性別に分けて解析すると男性では 50 歳代に、女性では 60 歳代に発症のピークを有し女性の方が高齢発症である傾向があった(図 1)。また、非典型例で喘息症状を有さないことが知られているが、本検討では喘息を有する症例は 376 例(78%)であり、治療ステップ別では治療ステップ 1/2/3/4/で各々 68/92/89/49 と比較的軽症例も混在していた。また、喘息発症から ABPM 発症までの中央値は 12 年であった。免疫学的検査 ABPA 症例では、即時型

反応の検索では皮膚テストが施行された症例は 34%にとどまり、多くの症例では特異的 IgE の計測が施行されていた

(99%)。また、III 型アレルギーの検索はアスペルギルス特異的 IgG の検索を行っている症例は少数でのみ施行され、多くは、アスペルギルス抗原に対する沈降抗体測定でなされていた。

胸部 CT は本邦の医療事情を反映してか、97%と高率に施行されていた。中枢性気管支拡張が 83%に認められ、気管支拡張は従来上葉有意に存在するとされ、本検討でも上葉には 68%と高頻度で認められたが、その他中葉、下葉にも 50%、54%の症例で認め、さらに 36%での症例では複数葉に気管支拡張を認めていた。粘液栓は 82%と高頻度に認められたが、ABPM の粘液栓に特徴とされる HAM (High attenuation mucous)は 42%に認めるのみであった。また、浸潤影、すりガラス影は各々 82%、51%と高頻度に認め、13%では嚢胞化・線維化も認め、進行例の存在が示唆された。

喀痰検査は 216 例で行われ、アスペルギルス属(155 例)についてスエヒロダケが 16 例の症例で検出されていた。

治療は経口ステロイド剤が 76%で投与され(初期投与量は PSL 換算で平均 25mg/日)、約半数(52%)は、1 年以上継続して服用されていた。また、抗真菌剤は 252 例(55%)で使用され、殆どの症例ではイトラコナゾールが、少数例でのみボリコナゾール(20 例)が投与されていた。また、これらの治療に関わらず 48%で再発・再燃が認められていた。

D. 考察

本研究で検討された ABPM 症例は発症

年齢が従来の海外からの報告に比し、高齢であり、女性に多い傾向であった。喀痰培養ではスエヒロタケがアスペルギルス属に続いて高頻度で検出された。また、現在までのスエヒロタケによる ABPM の報告は殆ど本邦からの報告であり、スエヒロタケによる ABPM の頻度の高さは本邦の ABPM の特徴かもしれない。これらの事実は本邦の ABPM は従来の海外での報告と異なる臨床像を有する可能性を示唆している。今回の検討では ABPM の診断にいたるまでの検査は胸部 CT、特異的抗 IgE 抗体、沈降抗体が高頻度で施行されていた。今後、診断基準の作成にあたり、これらの検査所見は診断項目の一つとして検討されるべきであり、各々の基準値の検討も今後の検討課題と考えられた。

E. 結論

本邦における ABPM は従来の海外での報告と異なる臨床像を有する可能性があり、本邦の実情に則した診断基準・治療指針を作成する必要性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyata J, Fukunaga K, Iwamoto R, Isobe Y, Niimi K, Takamiya R, Takihara T, Tomomatsu K, Suzuki Y, Oguma T, Sayama K, Arai H, Betsuyaku T, Arita M, Asano K. Dysregulated synthesis of protectin D1 in eosinophils from patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 131(2):353-60. 2013. /原著 (欧文)
2. 小熊 剛, 浅野浩一郎. 全身性疾患の肺病変 血管炎症候群 (MPA

を中心に)、別冊・医学のあゆみ 呼吸器疾患 - state of arts- ver. 6, 418-421, 2013. / 総説 (邦文)

2. 学会発表

1. 佐藤雅子, 友松裕美, 小熊 剛, 新美京子, 田中 淳, 堀尾幸弘, 滝口寛人, 友松克允, 端山直樹, 青木琢也, 浦野哲哉, 阿部 直, 浅野浩一郎. 視力低下で発見された肺腺癌脈絡膜転移の一例, 第205回日本呼吸器学会関東地方会合同学会, 東京, 2013. /国内学会 (一般演題)
2. 小熊 剛, 浅野浩一郎, 永岡 隆, 小林尚史, 滝口寛人, 友松克允, 友松裕美, 新美京子, 端山直樹, 青木琢也, 浦野哲哉, 阿部 直. 肺癌患者における呼気ガス中の揮発性有機化合物の検討, 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2013. /国内学会 (一般演題)
3. 佐々木瞳, 友松克允, 小熊 剛, 滝口寛人, 友松裕美, 新美京子, 端山直樹, 青木琢也, 浦野哲哉, 浅野浩一郎, 阿部 直. 肺小細胞癌による難治性 SIADH に対し tolvaptan が著効した1例, 第163回日本結核病学会関東支部学会 第203回日本呼吸器学会関東地方会合同学会, 東京, 2013. /国内学会 (一般演題)
4. 新美京子, 滝口寛人, 友松克允, 友松裕美, 端山直樹, 小熊 剛, 青木琢也, 浦野哲哉, 浅井さとみ, 宮地勇人, 阿部直, 浅野浩一郎. 術前呼吸機能検査において拘束性障害を指摘された症例の解析, 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2013. /国内学会 (一般演題)
5. 端山直樹, 浅野浩一郎, 中島信幸, 田尻さくら子, 滝口寛人, 友松裕美, 友松克允, 新美京子, 小熊 剛, 青木琢也, 野本剛史, 浦野哲哉, 寺地敏郎, 阿部 直. エベロ

リムスによる薬剤性肺障害：当施設での検討，第 53 回日本呼吸器学会学術講演会，東京，2013. /国内学会（一般演題）

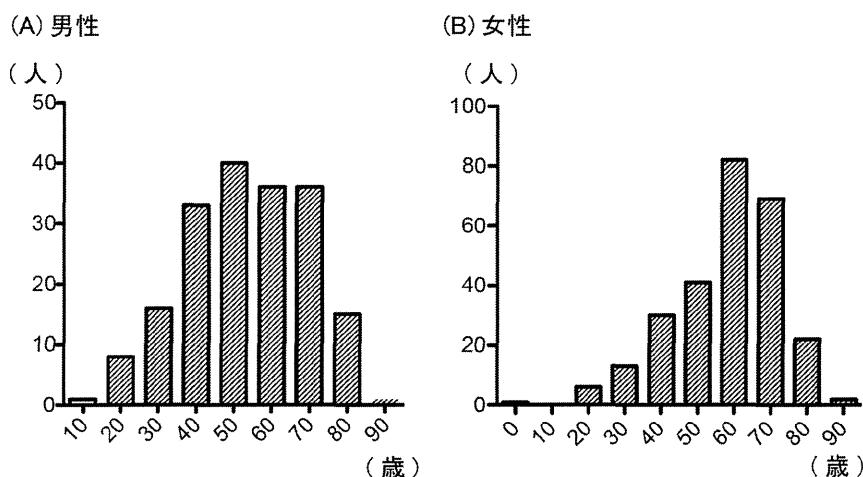
6. 友松克允，小熊 剛，加川志津子，加畑 宏樹，宮田 純，友松裕美，石井 誠，鈴木雄介，福永興壺，別役智子，浅野 浩一郎，アスペルギルス抗原に対する気道の IL-33 非依存性 2 型自然免疫応答，第 53 回日本呼吸器学会学術講演会，東京，2013. /国内学会（一般演題）
7. 田中 淳，友松克允，端山直樹，滝口寛人，佐藤雅子，堀尾幸弘，友松裕美，新美京子，小熊 剛，青木琢也，浦野哲哉，阿部 直，浅野浩一郎，テムシロリムスによる薬剤性肺胞出血を認めた腎細胞癌の一例，第207回日本呼吸器学会関東地方会，東京，2013. /国内学会（一般演題）

8. 小熊 剛，浅野浩一郎，永岡 隆，小林尚史，滝口寛人，友松克允，友松裕美，新美京子，端山直樹，青木琢也，浦野哲哉，阿部 直，肺癌患者における呼気ガス中の揮発性有機化合物の検討，第 10 回呼吸器バイオマーカー研究会，東京，2013. /国内学会（一般演題）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図1 アレルギー性気管支肺真菌症の発症年齢の分布



気管支喘息の重症度と真菌特異的 IgE 抗体との関連に関する研究

研究分担者 今野 哲 北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野 講師

研究要旨

当科にて展開中の北海道難治性喘息コホート研究(UMIN000003254)に登録された、難治性喘息患者 127 人、及び軽症～中等症喘息患者 79 人において、MAST33 を用いた真菌特異的 IgE 抗体価を検討した。難治性喘息患者では、軽症～中等症喘息患者と比較し、各種真菌抗体陽性率は低値であり、難治アトピー素因の割合が低いことを反映していると考えられた。また、軽症～中等症患者においては、真菌特異的 IgE 抗体は、呼吸機能の低下と関連することが示唆された。

研究協力者

木村孔一 北海道大学大学院医学
研究科呼吸器内科学分
野 大学院生

に着目し、難治性喘息患者と軽症～中等症患者における陽性率の比較、また、各種抗体の有無による喘息病態との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

A 研究目的

真菌抗原感作は喘息の重症化と関連することが報告されている。本研究では、気管支喘息患者における真菌特異的 IgE 抗体の陽性率、及び喘息の重症度、各種喘息パラメータとの関連について検討することを目的とする。

本研究は、「ヘルシンキ宣言（2008 年 10 月修正）」および「臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年 7 月 31 日改正)」を遵守して実施する。研究担当者は、審査委員会で承認の得られた同意説明文書を被験者（代諾者が必要な場合は代諾者を含む、以下同じ）に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を文書で取得している。本研究は観察研究であり、日常診療を行って被験者の試料等を利用するものである。また、試料等の採取に侵襲性を有していない。従って、本研究に伴う被験者への健康被害は発生しないと考えられる。

B 研究方法

当科にて展開中の北海道難治性喘息コホート研究(UMIN000003254)に登録された、米国胸部疾患学会の基準を満たす難治性喘息患者 127 人、及び軽症～中等症喘息患者 79 人において、MAST33 を用い特異的 IgE 抗体価を測定した。その中より各種真菌抗体価

C 研究結果

各種真菌に対する特異的IgE抗体陽性の患者の割合は、難治性喘息患者ではアルテルナリア 2.4%、カンジダ 24.4%、アスペルギルス 17.3%、ペニシリウム 18.9%、クラドスポリウム 3.9%であり、軽症～中等症患者では、アルテルナリア 3.8%、カンジダ 24.1%、アスペルギルス 25.3%、ペニシリウム 16.5%、クラドスポリウム 3.8%であった。軽症～中等症喘息において、カンジダ陽性者は、陰性者と比較し%FEV₁、FEV₁/FVCが低値であり、ペニシリウム陽性者は、陰性者と比較して%FEV₁が低値であった。いっぽう、難治性喘息患者では、各種真菌特異的IgE抗体と、呼吸機能、末梢血好酸球、喀痰好酸球などとの関連は認めなかった。難治性喘息患者は、軽症～中等症喘息患者と比較し、各種真菌抗体陽性率は低値であり、難治性喘息患者では、アトピー素因の割合が低いことを反映していると考えられた。また、軽症～中等症患者においては、真菌特異的IgE抗体は、呼吸機能の低下と関連することが示唆された。

D 健康危険情報

なし

E 研究発表：

論文発表

1. Kambara K, Shimizu K, Makita

H, Hasegawa M, Nagai K, Konno S, Nishimura M. Effect of lung volume on airway luminal area assessed by computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. PLoS One. 2014 28;9:e90040.

2. Suzuki M, Makita H, Ito YM, Nagai K, Konno S, Nishimura M; for the Hokkaido COPD Cohort Study Investigators. Clinical features and determinants of COPD exacerbation in the Hokkaido COPD cohort study. Eur Respir J. 2013 in press
3. Taniguchi N, Konno S, Hattori T, Isada A, Shimizu K, Shimizu K, Shijubo N, Huang SK, Hizawa N, Nishimura M. The CC16 A38G polymorphism is associated with asymptomatic airway hyper-responsiveness and development of late-onset asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013 111:376-381.

F 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等実用化研究事業）
（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 免疫アレルギー研究分野）
分担研究年度終了報告書

多施設臨床研究（Keio-SARP）重症喘息における真菌抗原感作陽性例の検討

研究分担者 福永 興 慶應義塾大学医学部呼吸器内科 専任講師

研究要旨

今回我々は真菌抗原感作が気管支喘息の重症化やコントロールに与える影響についての検討を行った。結果真菌抗原感作はアトピー型重症喘息のコントロール悪化に寄与し、特に真菌を含んだ複数の種類の抗原感作が重複した患者は喘息コントロールが不良である可能性が示唆された。

研究協力者

鈴木雄介 慶應義塾大学医学部
呼吸器内科 講師
正木克宜 慶應義塾大学医学部
呼吸器内科 大学院生
田野崎貴絵 慶應義塾大学医学部
呼吸器内科 助教
加畑宏樹 慶應義塾大学医学部
呼吸器内科 大学院生
持丸貴生 慶應義塾大学医学部
呼吸器内科 大学院生
松坂雅子 慶應義塾大学医学部
呼吸器内科 大学院生
大塚健悟 慶應義塾大学医学部
呼吸器内科 助教
上村千代美 慶應義塾大学医学部
呼吸器内科 臨時職員

A. 研究目的

真菌はダニ、ペット、昆虫と並び、気管支喘息の重要な原因抗原である。海外では *Alternaria* をはじめとする真菌への感作が気管支喘息の重症化に関連しているという報告があるが (Neukirch C, et al. J Allergy Clin Immunol 1999. Zureilk M, et al. BMJ 2003)、一方で小児から若年の喘息患者においては真菌抗原感作と気道過敏性とに関連は乏しいという報告もあり (Woodcock A. Thorax 2007)、真菌抗原感作が気管支喘息の重症化やコントロールに与える影響の是非や程度についての検討は十分になされていない。そこで我々は抗原感作を有するアトピー型重症喘息において、真菌抗原に対する感作の有無が気管支喘息のコントロールに与える影響を検討した。

B. 研究方法

2010年4月から2012年12月の期間

に当院と関連病院における重症喘息コホート研究 (Keio-SARP) に登録した患者のうち真菌 (*Aspergillus*, *Candida*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Trichophyton*、ダニ、ペット (イヌ、ネコ、ウサギ)、昆虫 (ゴキブリ、ユスリカ、ガ) のいずれかの抗原に対し性 (クラス 2 以上) であった 81 人を対象に臨床像と喘息コントロールとの関連を解析した。

喘息コントロールの指標としては Asthma control test (ACT) を使用し、ACT 20 未満をコントロール不良と定義した。なお本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会より承認を得ておこなった。

C. 研究結果

対象 81 人の ACT の平均は 18.2 ± 5.3 (平均値 \pm 標準偏差) でコントロール不良の割合は 41 人 (51%) であった (Table. 1)。真菌抗原陽性者は 38 人 (47%) であり、真菌・ダニ・ペット・昆虫の 4 種の抗原のうち、平均で 2.0 ± 0.9 種の抗原に陽性であった。抗原種類別にみたコントロール不良のオッズ比は真菌 2.97 (1.03-8.62 : 95%信頼区間)、ダニ 4.58 (0.97-21.7)、ペット 1.34 (0.43-4.18)、昆虫 1.04 (0.37-2.87) であり、真菌抗原に対する感作は有意に喘息コントロールを悪化させた (Figure.2)。真菌抗原のみに感作されている者 (8 人) の ACT は 19.8 ± 4.7 であり、ダニ・ペット・昆虫のいずれかの抗原のみに感作されている者 (20 人) の ACT (19.0 ± 4.6) との差は認めなかったが、真菌以外の種類への感作が 1 種類ずつ増えるごと

に ACT は 17.5 ± 5.6 、 16.9 ± 4.7 、 13.7 ± 6.4 と減少した (Figure. 3)。非真菌抗原に感作されている者のうち、真菌感作合併のある者 (30 人) と合併のない者 (42 人) とを比較すると合併ありの者の ACT は合併なしの者の ACT に比較して有意に低く

(16.5 ± 5.4 vs 19.3 ± 5.1 , $p=0.035$)、コントロール不良の者の割合は有意に高かった (70% vs 41% , $p=0.015$) (Figure 4)。

Table 1: 患者背景

n=81	Mean +/- SD
性別 (男性[%])	48
年齢 [歳]	55.6 +/- 15.6
発症年齢 [歳]	24.7 +/- 21.8
BMI	24.5 +/- 4.7
総 IgE [IU/mL]	1049 +/- 2638
1 秒率 [%]	62.9 +/- 13.5
呼気 NO [ppm]	54.9 +/- 45.7
ACT [5-25]	18.2 +/- 5.3
ACT 20 未満 [%]	51
陽性抗原種類の数	2.0 +/- 0.9

Figure 2
各種抗原別にみたコントロール不良リスク

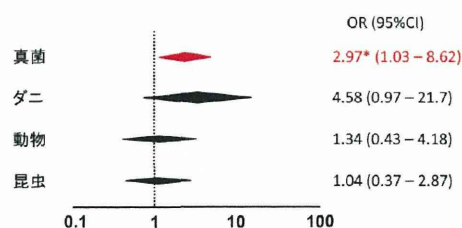


Figure 3:
真菌抗原患者の ACT スコア

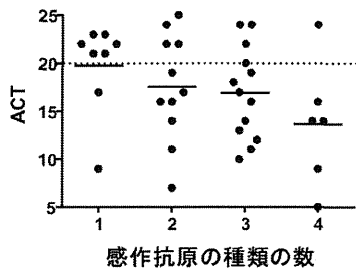
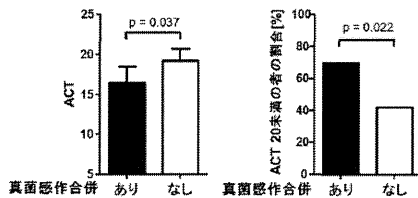


Figure 4:
非真菌抗原感作陽性喘息患者における
真菌抗原感作合併の ACT スコアへの
影響



結語

真菌抗原感作はアトピー型重症喘息のコントロール悪化に寄与し、特に真菌を含んだ複数の種類の抗原感作が重複した患者は喘息コントロールが不良である可能性が示唆された。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表

1. 正木克宜、福永興壺 成人アレルギー型喘息において喘息アレルゲン回避指導は必要か？Con の立場から 喘息 2013 26:182-188.

2. 持丸貴生、福永興壺 呼吸器疾患の増悪を考える 喘息 (1) 増悪時の病態と診断 The LUNG perspectives 2013 21: 245-248

3. 福永興壺 炎症の増悪・収束における血小板・脂質メディエーターの役割 血小板・プロスタグランジンと炎症の増悪・消褪 別冊 Bio Clinica 2013 2: 58-62

4. 福永興壺 アレルギーの発症と抗炎症性脂質メディエーター 臨床・免疫アレルギー科 2014 61(1): 33-38.

5. 福永興壺 グッドパスター症候群 (Goodpasture syndrome) 山口徹、北原光夫、福井次矢 総編集 今日の治療指針 2013 医学書院: 732

2. 学会発表

1. 正木克宜、福永興壺、鈴木雄介、加畑宏樹、松坂雅子、持丸貴生、坂巻文雄、小山田吉孝、井上卓、佐山宏一、黄英文、中村守男、梅田啓、小熊剛、浅野浩一郎、別役智子. 真菌感作陽性重症喘息の臨床的特徴 (Keio-SARP) 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会、2013 年 11 月. 東京.

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅲ. 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

英語論文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
J. Miyata, K. Fukunaga, R. Iwamoto, Y. Isobe, K. Niimi, R. Takamiya, T. Takihara, K. Tomomatsu, Y. Suzuki, T. Oguma, K. Sayama, H. Arai, T. Betsuyaku, M. Arita, and K. Asano.	Dysregulated synthesis of protectin D1 in eosinophils from patients with severe asthma.	J Allergy Clin Immunol	131	353-60	2013
H Kabata, K Moro, K Fukunaga, Y Suzuki, J Miyata, K Masaki, T Betsuyaku, S Koyasu, K Asano	Thymic stromal lymphopoietin induces corticosteroid resistance in natural helper cells in the inflamed airways.	Nat Commun	4	2675	2013
K. Masaki, Y. Suzuki, S. Kagawa, M. Kodama, H. Kabata, J. Miyata, K. Tanaka, K. Fukunaga, K. Sayama, T. Oguma, T. Kimura, M. Amagai, T. Betsuyaku, and K. Asano.	Dual role of interleukin-23 in epicutaneously-sensitized asthma in mice.	Allergol Int.			
Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Watai K, Minami T, Hayashi H, Ito J, Tanimoto H, Oshikata C, Tsurikisawa N, Tsuburai T, Hasegawa M, Akiyama K.	Age-specific characteristics of inpatients with severe asthma exacerbation.	Allergol Int.	62(3)	331-6.	2013
T Shimoda, Y Obase, R Kishikawa, T Iwanaga	Impact of inhaled corticosteroid treatment on 15-year longitudinal respiratory function changes in adult patients with bronchial asthma	Int Arch Allergy Immunol	162	323-329	2013
T Shimoda, Y Obase, R Kishikawa, T Iwanaga, A Miyatake, S Kasayama	The fractional exhaled nitric oxide and serum high sensitivity C-reactive protein levels in cough variant asthma and typical bronchial asthma	Allergology International	62	251-257	2013
T Shimoda, Y Obase, R Kishikawa, T Iwanaga	Association of matrix metalloproteinase 8 genetic polymorphisms with bronchial asthma in a Japanese population	Allergy Rhinol	4	e132-e139	2013
Kohno S, Izumikawa K, Yoshida M, Takesue Y, Oka S, Kamei K, Miyazaki Y, Yoshinari T, Kartsonis NA, Niki Y	A double-blind comparative study of the safety and efficacy of caspofungin versus micafungin in the treatment of candidiasis and aspergillosis	Eur J Clin Microbiol Infect Dis	32(3)	387-397	2013
Okubo Y, Wakayama M, Ohno H, Yamamoto S, Tochigi N, Tanabe K, Kaneko Y, Yamagoe S, Umeyama T, Shinozaki M, Nemoto T, Nakayama H, Sasai D, Ishiwatari T, Shimodaira K, Yamamoto Y, Kamei K, Miyazaki Y, Shibuya K.	Histopathological Study of Murine Pulmonary Cryptococcosis Induced by Cryptococcus gattii and Cryptococcus neoformans	Jpn J Infect Dis	66(3)	216-221	2013
De Luca Ferrari M, Ribeiro Resende M, Sakai K, Muraosa Y, Lyra L, Gonoï T, Mikami Y, Tominaga K, Kamei K, Zaninelli Schreiber A, Trabasso P, Moretti ML	Visual analysis of DNA microarray data for accurate molecular identification of non-albicans Candida isolates from patients with candidemia episodes	J Clin Microbiol	51(11)	3826-3829	2013
Hagiwara D, Takahashi-Nakaguchi A, Toyotome T, Yoshimi A, Abe K, Kamei K, Gonoï T, Kawamoto S	NikA/TcsC Histidine Kinase Is Involved in Conidiation, Hyphal Morphology, and Responses to Osmotic Stress and Antifungal Chemicals in Aspergillus fumigatus	PLOS ONE	8(12)	e80881	2013

Nakamura Y, Suzuki N, Nakajima Y, Utsumi Y, Murata O, Nagashima H, Saito H, Sasaki N, Fujimura I, Ogino Y, Kato K, Terayama Y, Miyamoto S, Yarita K, <u>Kamei K</u> , Nakadate T, Endo S, Shibuya K, Yamauchi K	Scedosporium aurantiacum brain abscess after near-drowning in a survivor of a tsunami in Japan	Respir Investig	51(4)	207-211	2013
Toyotome T, Satoh M, Yahiro M, Watanabe A, Nomura F, <u>Kamei K</u>	Glucoamylase is a major allergen of Schizophyllum commune	Clinical and Experimental Allergy	44(3)	450-457	2014
Furusawa H, Miyazaki Y, Sonoda S, Tsuchiya K, Yaguchi T, <u>Kamei K</u> , Inase N	Penicilliosis marneffeii Complicated with Interstitial Pneumonia	Intern Med	53(4)	321-323	2014
<u>Matsuse H</u> , Tsuchida T, Fukahori S, Kawano T, Nishino T, Fukushima C, Kohno S.	Dissociation between sensitizing and colonizing fungi in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis.	Ann Allergy Asthma Immunol	111	190-193	2013

日本語論文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
正木克宜, 鈴木雄介, 浅野浩一郎	経皮感作と気管支喘息	呼吸	32(5)	397-403	2013
浅野浩一郎	これからの喘息治療の課題	東京都医師会雑誌	67(3)	197-200	2014
浅野浩一郎	呼吸器領域の新しい薬物療法	呼吸と循環	63(4)	301-306	2014
谷口正実	血管炎－基礎と臨床のクロストーク V. ANCA関連血管炎の原因・病理・診断・治療「好酸球性肉芽腫性多発血管炎 (Churg-Strauss症候群 (CSS), アレルギー性肉芽腫性血管炎).	日本臨床.	71巻 増刊号 1	296-303	2013
谷口正実, 福富友馬, 粒来崇博, 関谷潔史, 谷本英則, 三井千尋, 森晶夫, 秋山一男	特集 II 重症喘息の背景因子と治療戦略 重症喘息の背景因子.	臨床免疫・アレルギー科	59(3)	338-345	2013
谷口正実, 三井千尋, 東憲孝, 小野恵美子, 石井豊太, 梶原景一, 三田晴久, 秋山一男	特集 気管支喘息の研究 アップデート VI. アスピリン喘息の病態, 機序－最近の知見から.	アレルギー・免疫	Vol.20, No.7	56-66	2013
谷口正実, 石井豊太	特集 unified airwayからみた鼻副鼻腔病変. 気道疾患と鼻副鼻腔病変 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と鼻副鼻腔病変.	JOHNS	Vol. 29 No.5	867-870	2013
谷口正実, 三井千尋, 林浩昭, 伊藤潤, 南崇史, 渡井健太郎, 東憲孝, 小野恵美子, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 粒来崇博, 秋山一男	講座 ピットフォーラム アスピリン喘息 (NSAIDs過敏喘息).	呼吸	32(9)	848-855	2013
谷口正実, 関谷潔史	ひとくちメモ 特集 長引く咳の診断と治療 薬剤による咳.	日医雑誌	142(6)	1270	2013
谷口正実	小型血管炎【ANCA関連血管炎】好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss症候群)－診断と治療における最近の進歩.	医学のあゆみ	246(1)	51-57	2013
谷口正実	特集＝アレルギーをめぐる課題 気管支喘息～抗IgE抗体療法のポイント.	MEDICAMENT NEWS	第2137号	1-5	2013
谷口正実	【血管炎－基礎と臨床のクロストーク－】 ANCA関連血管炎の病因・病理、診断・治療 好酸球性肉芽腫性多発血管炎 (Churg-Strauss症候群 (CSS)、アレルギー性肉芽腫性血管炎).	日本臨床.	71(増刊1): 血管炎	296-303.	2013
秋山一男, 谷口正実	目で見る真菌と真菌症 診療科・基礎疾患から見た大切な真菌症 アレルギー科.	化学療法の領域.	29(4)	556-564	2013

福富友馬, 谷口正実	【難治性気管支喘息の最前線】難治性喘息の概念・定義・疫学.	呼吸器内科.	23(2)	123-129	2013
谷口正実, 秋山一男	【成人気管支喘息の難治化要因とその対策】好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA、Churg-Strauss Syndrome[CSS]).	アレルギー・免疫.	20(4)	524-531	2013
東憲孝, 福富友馬, 山口裕礼, 三田晴久, 谷口正実	【成人気管支喘息の難治化要因とその対策】NSAIDs過敏喘息は、なぜ重症・難治性喘息なのか?.	アレルギー・免疫.	20(4)	538-545	2013
谷口正実	産婦人科当直医マニュアル-慌てないための虎の巻【産科編 妊産褥婦の合併疾患 呼吸器疾患 喘息発作.	臨床婦人科産科.	67(4)	222-228	2013
谷口正実, 石井豊太	【unified airwayからみた鼻副鼻腔病変】気道疾患と鼻副鼻腔病変 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と鼻副鼻腔病変.	JOHNS.	29(5)	867-870	2013
谷口正実	【血管炎の診断と治療-新分類CHCC2012に沿って】小型血管炎【ANCA関連血管炎】好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(Churg-Strauss症候群) 診断と治療における最近の進歩.	医学のあゆみ.	246(1)	51-57	2013
谷口正実	【気管支喘息:診断と治療の進歩】喘息の亜型・特殊型・併存症 アスピリン喘息(NSAIDs過敏喘息).	日本内科学会雑誌.	102(6)	1426-1432	2013
渡部拓, 今野哲, 辻野一三, 高階知紗, 佐藤隆博, 山田安寿香, 伊佐田朗, 谷口正実, 秋山一男, 赤澤晃, 西村正治.	日本人における肥満と喫煙状態の関連について.	糖尿病.	56(Suppl. 1)	S-362	2013
福富友馬, 谷口正実, 秋山一男	喘息発症・難治化リスクとしての肥満.	IgE practice in Asthma	7(1) 通巻16	21-24	2013
海老澤元宏, 伊藤浩明, 岡本美孝, 塩原哲夫, 谷口正実, 永田真, 平田博国, 山口正雄, Ruby Pawankar	アナフィラキシーの評価および管理に関する世界アレルギー機構ガイドライン.	アレルギー	62(11)	1464-1500	2013
下田照文	気管支喘息患者の気道炎症の指標としての肺音の有用性	日本臨床生理学会雑誌	43	1-6	2013
岸川禮子, 今井透, 市瀬孝道, 嵐谷奎一, 樺田尚樹, 吉田成一, 西川雅高, 清水厚, 下田照文, 岩永知秋	福岡県北九州市における黄砂を含む越境性微粒子が健康に及ぼす影響調査 2010・2011年の症状日記を用いたSPM濃度上昇時スコア変動の検討	職業・環境アレルギー学会雑誌	20	37-49	2013
山本洋輔, 外川八英, 岩澤真理, 鎌田憲明, 神戸直智, 渡邊正治, 渡辺哲, 亀井克彦, 松江弘之	転倒による手の外傷を契機に発症した続発性皮膚クリプトコッカス症の1例	臨床皮膚科	67(9)	728-732	2013
町田安孝, 福島康次, 三好祐顕, 小原一記, 池田康紀, 亀井克彦, 宮崎義継, 福田健	経気管支鏡肺生検および気管支肺胞洗浄にて診断された慢性肺コクシジオイデス症の1例	日本呼吸器学会誌	2(3)	274-278	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, 巽浩一郎, 亀井克彦	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ーコル症の1剖検例	Med Mycol J	54(3)	285-289	2013
渡辺哲, 亀井克彦	Cryptococcus gattii 感染症	検査と技術	41(4)	282-285	2013
渡辺哲, 亀井克彦	肺アスペルギルス症	感染と抗真菌薬	16(2)	152-156	2013
渡邊哲, 亀井克彦	肺ノカルジア症	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.24 感染症症候群(第2版) 上 病原体別感染症編		265-267	2013
渡邊哲, 亀井克彦	ヒストプラズマ症	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.24 感染症症候群(第2版) 上 病原体別感染症編		599-602	2013

渡辺哲, 亀井克彦	Photo Quiz : Deep-seated mycosis Histoplasmosis	Med Mycol J	54(2)	103-104	2013
亀井克彦, 渡邊哲	コクシジオイデス症	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.24 感染症症候群(第2版) 上 病原体別感染症編		578-580	2013
亀井克彦, 渡邊哲	パラコクシジオイデス症	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.24 感染症症候群(第2版) 上 病原体別感染症編		583-585	2013
亀井克彦, 渡邊哲	ブラストミセス症	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.24 感染症症候群(第2版) 上 病原体別感染症編		603-605	2013
亀井克彦, 渡邊哲, 豊留孝仁	マルネツフェイ型ペニシリウム症	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.24 感染症症候群(第2版) 上 病原体別感染症編		606-608	2013
亀井克彦, 渡辺哲	世界に広がるトロピカルディーズ 8. 真菌感染症	化学療法の領域	29(8)	1718-1725	2013
亀井克彦, 渡辺哲	輸入真菌症	臨床と微生物	40(増)	611-615	2013
渡辺哲, 亀井克彦	感染防止からみるやさしい微生物学—病原体・感染症の特徴を知り, 感染対策に役立てる— 第7回 第1部 病原体の特徴を知る真菌	Clinical Engineering	24(10)	1083-1088	2013
渡邊哲, 亀井克彦	Photo Quiz : Deep-seated mycosis Pulmonary nocardiosis	Med Mycol J	54(3)	265-266	2013
渡辺哲, 亀井克彦	感染症トピックス 真菌	MEDICAL TECHNOLOGY	41(12)	1268-1270	2013
亀井克彦, 渡辺哲	コクシジオイデス症	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.26 神経症候群(第2版)(I)—その他の神経疾患を含めて—		878-881	2013
亀井克彦, 渡辺哲	ヒストプラズマ症	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.26 神経症候群(第2版)(I)—その他の神経疾患を含めて—		874-877	2013
渡邊哲, 亀井克彦	Photo Quiz : Deep-seated mycosis Emericella nidulans	Med Mycol J	54(4)	319-320	2013
渡辺哲, 亀井克彦	アスペルギルス	感染症内科	1(5)	488-493	2013
亀井克彦, 渡辺哲	輸入感染症としての真菌症	臨床検査	58(1)	111-116	2014
渡辺哲, 亀井克彦	ムーコル症	呼吸器内科	25(1)	38-42	2014
渡辺哲, 亀井克彦	我が国における輸入真菌症へのアプローチ	感染と抗菌薬	17(1)	43-47	2014
松瀬厚人, 河野 茂	ピットフォール アレルギー性気管支肺アスペルギルス症	呼吸	32	:1188-1193	2013
小熊 剛, 浅野浩一郎	全身性疾患の肺病変 血管炎症候群(MPAを中心に)	別冊・医学のあゆみ 呼吸器疾患-state of arts- ver. 6.		418-421	2013
正木克宜, 福永興壺	成人アレルギー型喘息において喘息アレルギー回避指導は必要か? Conの立場から	喘息	26	182-188	2013
持丸貴生, 福永興壺	呼吸器疾患の増悪を考える 喘息(1)増悪時の病態と診断	The LUNG perspectives	21	245-248	2013
福永興壺.	炎症の増悪・収束における血小板・脂質メディエーターの役割 血小板・プロスタグランジンと炎症の増悪・消褪	別冊 Bio Clinica	2	58-62	2013
福永興壺.	アレルギーの発症と抗炎症性脂質メディエーター	臨床・免疫アレルギー科	61(1)	33-38.	2014

日本語書籍

著者名	題名	書名	編集者名	出版社	出版地	ページ	出版年 (西暦)
鈴木雄介、浅野浩一郎	NLRP3インフラマソームと喘息 - アレルギー性炎症におけるインフラマソームの役割	Annual Review 呼吸器2013	永井厚志、巽浩一郎、桑野和善、高橋和久(編集)	中外医学社	東京	86-91	2013
浅野浩一郎	アレルギー性気管支肺真菌症	今日の治療指針 2014版	山口徹、北原光夫 総編集	医学書院	東京	760-761	2014
谷口正実	喘息反応.	南山堂医学大事典.	南山堂	南山堂	東京	印刷中	2013
谷口正実	免疫・アレルギー性肺疾患総論.	チーム医療を担う医療人共通のテキスト病気がみえるVol.4 呼吸器 第2版,	谷口正実(監修), 医療情報科学研究所(編集)	メディックメディア	東京	152-153	2013
谷口正実	喘息(気管支喘息).	チーム医療を担う医療人共通のテキスト病気がみえるVol.4 呼吸器 第2版,	谷口正実(監修), 医療情報科学研究所(編集)	メディックメディア	東京	154-163	2013
谷口正実	アスピリン喘息(NSAIDs過敏喘息).	チーム医療を担う医療人共通のテキスト病気がみえるVol.4 呼吸器 第2版,	谷口正実(監修), 医療情報科学研究所(編集)	メディックメディア	東京	164	2013
谷口正実	好酸球性肺炎.	チーム医療を担う医療人共通のテキスト病気がみえるVol.4 呼吸器 第2版,	谷口正実(監修), 医療情報科学研究所(編集)	メディックメディア	東京	165-167	2013
谷口正実	アレルギー性気管支肺アスペルギルス症.	チーム医療を担う医療人共通のテキスト病気がみえるVol.4 呼吸器 第2版,	谷口正実(監修), 医療情報科学研究所(編集)	メディックメディア	東京	168-169	2013
谷口正実	過敏性肺(臓)炎.	チーム医療を担う医療人共通のテキスト病気がみえるVol.4 呼吸器 第2版,	谷口正実(監修), 医療情報科学研究所(編集)	メディックメディア	東京	170-173	2013
谷口正実	第2節 環境真菌と気道アレルギー(喘息, ABPM, 過敏性肺炎).	微生物の簡易迅速検査法	五十君静信 他(監修).	テクノシステム	東京	611-624	2013
谷口正実	アレルゲン指導.	今日の指針 2014	(株)医学書院.	(株)医学書院.	東京	印刷中	2013
谷口正実	2014 Healthcare Support Handbook.	独立行政法人環境再生保全機構.	谷口正実(監修)	東京法規出版	東京	冊子	2013
谷口正実	スギ花粉症におけるアレルゲン免疫療法の手引き.		一般社団法人日本アレルギー学会(監修), 「スギ花粉症におけるアレルゲン免疫療法の手引き」作成委員会(編集).	メディカルレビュー社	東京	冊子	2013
下田照文	昆虫アレルギー	今日の治療指針(分担執筆)		医学書院	東京	728	2013
亀井克彦	4-14 真菌症 1)カンジダ症2)クリプトコッカス症3)アスペルギルス症4)ムーコル症(接合菌症)6)輸入真菌症	内科学 第10版	矢崎義雄	朝倉書店	東京	341, 341-342, 342-343, 343-344, 346-347,	2013
亀井克彦, 渡辺哲	カンジダによる深在性カンジダ症	微生物学・感染看護学 ー微生物から感染防止を考えるー	岡田忍, 小池和子, 白澤浩	医歯薬出版	東京	65-66	2013
亀井克彦	抗真菌薬	Pocket Drugs 2014	小松康宏, 渡邊裕司	医学書院	東京	899-900	2014
福永興壹	グッドパスチャー症候群 (Goodpasture syndrome)	今日の治療指針 2013	山口徹、北原光夫、福井次矢	医学書院	東京	732	2013