201414012A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業
（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野））

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

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者　浅野 浩一郎

平成 27（2015）年 5 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業
（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業　免疫アレルギー疾患実用化研究分野））

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

平成 26 年度　総括・分担研究年度終了報告書

研究代表者　浅野　浩一郎

平成 27（2015）年　5 月

目　次

Ⅰ．平成 26 年度総括研究報告書

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 …… 1

東海大学医学部　内科学系呼吸器内科学　教授　研究代表者　浅野　浩一郎

Ⅱ．平成 26 年度分担研究報告書

Asp.fumigatus のアレルゲンコンポーネントに対する

特異的 IgE ならびに IgG 抗体測定による ABPA 血清診断の試み …… 17

国立病院機構相模原病院　臨床研究センター　センター長　谷口　正実

日本におけるアスペルギルスや各種真菌に対する

IgE 抗体陽性率の地域差に関する研究

―いわゆる医療ビッグデータを用いた統計解析― …… 23

国立病院機構相模原病院　臨床研究センター　センター長　谷口　正実

非アスペルギルス ABPM に関する検討 …… 27

国立病院機構福岡病院　臨床研究部　部長　下田　照文

ABPM の原因真菌に関する菌学的及び血清学的解析 …… 34

千葉大学真菌医学研究センター　教授　亀井　克彦

慢性肺アスペルギルス症を合併した

アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の臨床像について …… 38

東邦大学医学部　内科学講座呼吸器内科学分野（大橋）　教授　松瀬　厚人

クラスター解析によるアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の
フェノタイプの検討 …… 42
東海大学医学部　内科学系呼吸器内科学　講師　小熊　剛

アレルギー感作が COPD 患者の臨床経過に与える影響に関する研究 …… 46
北海道大学病院内科 I　講師　今野　哲

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 …… 49
慶應義塾大学医学部呼吸器内科　講師　福永　興壱

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表 …… 55

Ⅳ．研究成果の刊行刊行物・別刷 …… 63

Ⅰ．平成 26 年度総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等実用化研究事業
(免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野))
総括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

研究代表者　浅　野　浩　一　郎
東海大学医学部内科学系呼吸器内科学　教授

研究要旨
アレルギー性気管支肺真菌症（ABPM）は特定の真菌に感作された喘息患者において、真菌が下気道に頻回に侵入もしくは腐生することにより、Ⅰ型アレルギーに加えてⅢ型アレルギー反応が生じる疾患である。しかし、環境真菌相や背景疾患の異なる海外での知見がほとんどで、本邦での当疾患に関する体系的検討は行われていない。本研究班はABPMの疫学、臨床像、血清診断法、真菌学的要因、環境要因、合併症、治療法等を多面的に調査し、本邦の実情に則した診断・治療指針を作成することを目的としている。３年計画の２年目である平成２６年度はその中でも、（１）真菌感作率の地域差とABPM全国調査の検討による本邦におけるABPM発症地域差の推定、（２）クラスター解析を用いたABPA症例の臨床分類、（３）アレルゲンコンポーネント特異的IgE抗体、IgG抗体を用いたABPA診断法、（４）アスペルギルス以外の真菌によるABPMの臨床像と原因真菌、（５）アスペルギルス感染症とABPA合併例の検討、（６）ABPM前病変となりうる重症喘息・COPD症例における真菌感作率と臨床像との関連、などを中心に検討を実施した。現在実施中の前向き症例登録研究をでさらに詳細な解析を進めるとともに、最終年度でABPM診断の手引きを作成することを目指している。

研究分担者
谷口正実　（国立病院機構相模原病院臨床研究センター センター長）
下田照文　（国立病院機構福岡病院臨床研究部　部長）
亀井克彦　（千葉大学真菌医学研究センター　臨床感染症分野教授）
松瀬厚人　（東邦大学医学部内科学呼吸器内科学　教授）
小熊　剛　（東海大学医学部内科学系呼吸器内科学　講師）
今野　哲　（北海道大学大学院医学研究科内科学講座 呼吸器内科学分野　講師）
福永興壱　（慶應義塾大学医学部　呼吸器内科　講師）

A. 研究目的

アレルギー性気管支肺真菌症（ABPM）は、喘息患者で気道内真菌に対する免疫・アレルギー応答により発症する慢性疾患であり、再発を繰り返し、放置すれば肺の線維化から呼吸不全に至る。

しかし、環境真菌相や背景疾患の異なる海外での知見がほとんどで、本邦での当疾患に関する体系的検討は行われていない。また、気象条件による罹患率・原因真菌の国内地域差、スエヒロタケなど非アスペルギルス真菌による ABPM やアスペルギローマ合併 ABPM の実態、ステロイド離脱困難例で有効性が期待される抗 IgE 抗体の適切な投与量・期間など、ABPM の診断・治療には未解決の問題が多い。以上の理由から本研究は、ABPM の疫学、臨床像、血清診断法、真菌学的要因、環境要因、合併症、治療法等を多面的に調査し、3 年間で以下の諸点を明らかにし、本邦の実情に則した診断・治療指針を作成することを目的とする。

1） 本邦における ABPM 臨床像とその地域差
   (a) アスペルギルス ABPM と非アスペルギルス ABPM の臨床像
   (b) アスペルギローマ合併症例の臨床像
2） 重症喘息患者における潜在的 ABPM 症例の頻度
3） 血清学的診断法の基準値
4） ABPM の長期予後
5） ABPM 原因真菌の特性
6） 抗 IgE 抗体の臨床効果と使用実態

B. 方法

（1）本邦におけるアスペルギルス抗原感作の地域差

国内主要検査受託機関 3 社から、2002 年から 2011 年までに行われた全国全ての CAP-RAST の検査結果データを入手した。うち小児科、内科、耳鼻科から依頼された 10 年間、約 4500 万検体の結果を合算し、県別のアレルゲン陽性率を算出した（谷口）。

（2）本邦における ABPM の臨床病型

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 施設に質問票を送付し、ABPM 症例として臨床情報を得られた 472 症例のうち、1）アスペルギルスに対する I 型アレルギー陽性、かつ 2 a）アスペルギルスに対する III 型アレルギー陽性、あるいは 2 b）気管支拡張・粘液栓、を呈する 366 症例を ABPA 症例として非階層的クラスター分析を行った（小熊）。

（3）重症喘息・COPD 患者における潜在的 ABPM 症例の頻度

多施設重症喘息コホート研究（Keio-SARP）に登録した GINA ステップ 4、5 の 146 人を対象に真菌抗原（*Aspergillus, Alternaria, Cladosporium, Penicillium, Trichophyton*）、および非真菌抗原に対する感作の有無と臨床像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）スコアを使用した（福永）。同様に北海道 COPD コホート研究に登録された COPD 患者 268 名において、MAST26 を用い登録時の吸入抗原に対する特異的 IgE 抗体価を測定し、各臨床指標と比較検討した（今野）。

（4）血清学的診断法の基準値

国立病院機構相模原病院の患者を対象にアレルゲンコンポーネント特異的 IgE 抗体を検討した。ローゼンベルグの診断基準を満たす ABPA（40 名）、アトピー性

皮膚炎を合併していないアスペルギルス感作喘息（99名）、アトピー性皮膚炎合併アスペルギルス感作喘息（38名）、喘息を合併していないアトピー性皮膚炎（34名）の患者群4群における Asp f 1/2/3/4/6 特異的 IgE 抗体価と IgG 抗体価を測定した（谷口）。

（5）慢性肺アスペルギルス症合併 ABPM の臨床像

2013 年のアレルギー性気管支肺真菌症(ABPM)調査研究班の全国調査で報告されたローゼンベルグの診断基準で ABPA 確実例と診断され、かつ深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014 年により CPA と診断された症例及び同基準を満たす本邦の文献報告症例の臨床像を解析した。

（6）非アスペルギルス ABPM の臨床像と原因真菌の検討

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 施設に質問票を送付し、ABPM 症例として臨床情報を得られた 472 症例のうち、非アスペルギルス ABPM と思われる 75 例について検討した（下田）。本年度に本研究班で収集した ABPM あるいは MIB と思われる疾患由来の菌株を分離、同定した。菌種同定では遺伝子解析を基礎とし、ITS あるいは D1/D2 の領域周辺から菌種により最も適切な部分を用いた（亀井）。

（7）抗 IgE 抗体の臨床効果と使用実態

全国調査において ABPM を合併した重症喘息に抗 IgE 抗体を使用した症例を調査し、各施設担当医と症例検討会を行い、臨床情報を後ろ向きに解析した。効果判定は 4 ヶ月以上の投与が行われた症例で検討した（浅野）。

C. 結果

（1） 本邦におけるアスペルギルス抗原感作の地域差

アスペルギルス IgE 陽性率は、北海道、東北で少なく、西日本、特にその海岸地区で高率であり、約 2 倍の開きがあった。一方、カンジダ IgE、ダニ IgE 陽性率には大きな地域差を認めなかった（谷口）。

（2）本邦における ABPM の臨床病型

3 つのクラスターが同定された。クラスター 1 (n=107)は発症年齢が平均 58 歳、女性が 76%と中年発症女性優位型であり、血清総 IgE 値が比較的低値（平均 543 IU/ml）であった。クラスター 2 (n=110)は発症年齢が平均 47 歳とやや若く、男性が 74%と過半数を占める中年発症男性優位型であった。クラスター 3 (n=149)は発症年齢が平均 68 歳と最も高齢で、女性が 60%を占める高齢発症型であった。クラスター 3 では喘息合併は 72%と少なく、喘息合併例も軽症例が多い傾向にあった（小熊）。

（3）重症喘息・COPD 患者における潜在的 ABPM 症例の頻度

喘息患者 146 名中、真菌抗原感作例は 35 人（24%）であり、特にアスペルギルス感作症例（22 人,15%）、トリコフィトン感作症例（19 人,13%）が多かった。真菌抗原とダニ等の非真菌抗原に重複感作を有する者は喘息コントロール不良、経口ステロイド薬の使用頻度が高い、呼気 NO 濃度が高い、などの臨床的特徴を示した（福永）。北海道 COPD コホート研究に登録された COPD 患者 268 名中、67 名(25%)の COPD 患者が少なくとも一つの吸入抗原に対して特異的 IgE 抗体陽性であった。真菌抗原感作 COPD 患者は登録時の呼吸機能が良好であり、気道

可逆性に乏しく、CT 肺気腫スコアが低値であった（今野）。

（4）血清学的診断法の基準値

アレルゲンコンポーネント特異的IgEの解析ではABPA群におけるAsp f 1/2/3の陽性率が高く、抗体価もAsp f 4/6に比べ高かった。Asp f 1と2のどちらか一方に対して陽性反応を示したものは83%（n=33）であった。Asp f 1/2/3/4/6-IgG の陽性率は各群で有意差はなく、診断的な有用性を認めなかった（谷口）。

（5）慢性肺アスペルギルス症合併ABPMの臨床像

9例のABPA、CPA合併症例が登録された。全例男性で、ABPAとCPAの発症の時間経過は、同時およびCPA先行が8例であり、1例のみがABPA先行であった。CPA発症に関連する肺の基礎疾患は肺結核が最も多く、ABPAか喘息を肺の基礎疾患として発症した症例が2例であった。原因真菌は不明の1例を除き、全例から*Asp*属が培養された。治療は全例抗真菌薬が投与されていたが、全身性ステロイドはCPAのため2例で投与されていなかった（松瀬）。

（6）非アスペルギルス ABPM の臨床像と原因真菌の検討

非アスペルギルス ABPM の原因として同定された真菌の種類は、スエヒロタケ15例が最も多く全体の20%を占め、続いてカンジダ属が10例、ペニシリウム3例、ムコール属3例、Arthrinium 属、Curvularia 属、Paecilomyces 属、Scedoporium 属が各々1例ずつであった。スエヒロタケによる ABPM とそれ以外の真菌による ABPM とで臨床所見、画像所見に大きな違いは認められなかった（下田）。ABPM/MIB 症例と判断された症例のうち、アスペルギルス以外で多かったのは真正担子菌（いわゆるキノコ）であり、*Irpex* 属(ウスバタケ)、*Polyporus* 属、*Laxitextum* 属、*Bjerkandera* 属（ヤケイロタケ）が各1例であった。残り2例はいずれも *Penicillium* spp. であり、*S. commune*（スエヒロタケ）の症例は確認されなかった。一方、全国から同定依頼が寄せられた、気道由来の真菌のうち真正担子菌が分離された症例が２０例あり、うち１４例では *S. commune* が分離されていた。

（7）抗IgE抗体の使用実態

ABPM 32例でオマリズマブが投与された。平均年齢61歳、男性42%、平均経口ステロイド剤9 mg/日（PSL換算）、平均吸入ステロイド 1400 μg/日（BUD換算）であった。オマリズマブの平均投与量は441mg/4週、平均投与期間は26ヶ月であった。4ヶ月以上投与された24症例では、自覚症状は87%、画像所見は50%、肺機能は38%で改善が認められた。12/17 例（71%）で経口ステロイド剤減量、8/12例（66%）で抗真菌薬投与中止が可能であった（浅野）。

D. 考察

本邦における ABPA および関連特殊病態の臨床像の検討、重症喘息における潜在例の検討、血清学的診断法の確立はほぼ終了した。その結果、ABPAに複数の臨床病型が存在し、その一部は従来の診断基準では適切に診断できないこと、我が国の実情に合った血清診断カットオフ値の設定が必要であること、本邦症例ではほぼ全例で実施されている CT 画像診断が有用な診断根拠となりうることが明らかとなった。より診断困難である非ア

スペルギルス ABPM についても、真菌培養・同定法の改良・標準化、新規血清診断法のさらなる検証が必要である。上記の点について重点的に検討を加えた上で、来年度中に A）疫学、B）臨床的診断基準、C）血清学的診断基準、D）合併症（アスペルギローマ合併 ABPM、気管支中心性肉芽腫症など）、E）治療、F）予後、などからなる ABPM 診断基準（案）を作成し、学会発表、ホームページ等での普及を図る予定である。

ABPM 前向き症例登録・真菌バンク研究は研究年度途中での研究分担者の異動のため一部施設で開始がやや遅れたが、来年度からは研究分担施設を増やし予定数の症例・検体集積を達成できる見込みである。国際的に類をみない重要な ABPM 研究リソースであり、継続的に解析を進めるとともに将来の国際協力研究を目指す。

E. 結論

本邦におけるアレルギー性気管支肺真菌症の実態を明らかにするための基礎データが集積しつつある。次年度中に本邦独自の ABPM 診療指針作成を目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. T Ueda, K Fukunaga, H Seki, J Miyata, M Arita, T Miyasho, T Obata, K Asano, T Betsuyaku, J Takeda. Combination therapy of 15-epi-lipoxin A4 with antibiotics protects mice from Escherichia coli induced sepsis. ***Crit Care Med*** 42: e288-295, 2014
2. 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*** 63 Suppl 1:13-22, 2014
3. T. Shirai, T. Kawayama, H. Nagase, H. Inoue, S. Sato, K. Asano, H. Kume. Exhaled nitric oxide measurement may predict asthma exacerbation after stepping down formoterol/budesonide combination therapy in adult asthma. ***J Allergy Ther*** 5: 173, 2014.
4. H. Takiguchi, K. Niimi, H. Tomomatsu, K. Tomomatsu, N. Hayama, T. Oguma, T. Aoki, T. Urano, S. Asai, H. Miyachi, T. Abe, K. Asano. Preoperative spirometry and perioperative drug therapy in patients with obstructive pulmonary dysfunction. ***Tokai J Clin Exp Med*** 39: 151-157, 2014.
5. M. Matsusaka, H. Kabata, K. Fukunaga, Y. Suzuki, K. Masaki, T. Mochimaru, F. Sakamaki, Y. Oyamada, T. Inoue, T. Oguma, K. Sayama, H. Koh, M. Nakamura, A. Umeda, J. Ono, S. Ohta, K. Izuhara, K. Asano, T. Betsuyaku. Phenotype of asthma related with high serum periostin levels. ***Allergol Int*** 64:175-180, 2015.
6. T. Nagaoka, N. Kobayashi, M. Kurahashi, T. Oguma, T. Aoki, T. Urano, C. Tsuji, K. Asano, T. Abe, K. Magatani, S. Takeda. Double cold-trap method to determine the concentrations of volatile organic compounds in human expired gas. ***Adv Biomed Eng*** (in press)
7. R. Ogawa, Y. Suzuki, S. Kagawa, K. Masaki, K. Fukunaga, A. Yoshimura, S. Fujishima, T. Terashima, T. Betsuyaku, and K. Asano. Distinct effects of endogenous interleukin-23 on eosinophilic airway inflammation in response to different antigens. ***Allergol Int*** (in press)
8. H. Kabata, K. Moro, S. Koyasu, and K. Asano. Group 2 innate lymphoid cells and asthma. ***Allergol Int*** (in press)
9. Tanimoto H, Fukutomi Y, Taniguchi M et al. Allergen component diagnosis for allergic bronchopulumonary aspergillosis. CEA in revise.
10. Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Higaki T, Haruna T, Matsushita O, Noda Y, Makihara S, Kanai K, Noyama Y, Taniguchi M, Nishizaki K : Cellular Responses to Staphylococcus aureus Alpha-Toxin in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. Allergology International 2014: 63: 563-573, 2014. / 原著（欧文）
11. T Shimoda, Y Nagasaka, Y Obase, R

Kishikawa, T Iwanaga. Prediction of airway inflammation in patients with asymptomatic asthma by using lung sound analysis. J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2:727-732.

12. Hagiwara D, Suzuki S, Kamei K, Gonoi T, Kawamoto S. The role of AtfA and HOG MAPK pathway in stress tolerance in conidia of Aspergillus fumigatus. Fungal Genet Biol. 73:138-149, 2014.
13. Hagiwara D, Takahashi H, Watanabe A, Takahashi-Nakaguchi A, Kawamoto S, Kamei K, Gonoi T. Whole-Genome Comparison of Aspergillus fumigatus Strains Serially Isolated from Patients Infected with Aspergillosis. J Clin Microbiol. 52(12):4202-4209, 2014.
14. Wang DN, Toyotome T, Muraosa Y, Watanabe A, Wuren T, Bunsupa S, Aoyagi K, Yamazaki M, Takino M, Kamei K. GliA in Aspergillus fumigatus is required for its tolerance to gliotoxin and affects the amount of extracellular and intracellular gliotoxin. Med Mycol. 52(5):506-518, 2014.
15. Wuren T, Toyotome T, Yamaguchi M, Takahashi-Nakaguchi A, Muraosa Y, Yahiro M, Wang DN, Watanabe A, Taguchi H, Kamei K. Effect of Serum Components on Biofilm Formation by Aspergillus fumigatus and Other Aspergillus Species. Jpn J Infect Dis.67(3):172-179, 2014.
16. Kikuchi K, Watanabe A, Ito J, Oku Y, Wuren T, Taguchi H, Yarita K, Muraosa Y, Yahiro M, Yaguchi T, Kamei K. Antifungal susceptibility of Aspergillus fumigatus clinical isolates collected from various areas in Japan. J Infect Chemother.20(5):336-338, 2014.
17. Toyotome T, Satoh M, Yahiro M, Watanabe A, Nomura F, Kamei K. Glucoamylase is a major allergen of Schizophyllum commune. Clin Exp Allergy.44(3):450-457, 2014.
18. Yamamoto Y, Ohmichi M, Watanabe A, Niki Y, Aoki N, Kawai S, Chida K, Mikasa K, Seki M, Ishida T, Kadota J, Matsuse H, Fujita J, Kohno S. A study of the management of acute respiratory tract infection in adults. Japanese Journal of antibiotics 2014;67:223-232.
19. Fukahori S, Matsuse H, Tsuchida T, Kawano T, Fukushima C, Kohno S. Clearance of *Aspergillus fumigatus* is impaired in airways with an allergic inflammation. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;113:180-186.
20. Matsuse H, Kohno S. Leukotriene receptor antagonists Pranlukast and Montelukast for treating asthma. Exp Opin Pharmaco 2014;15:353-363.
21. Kawano T, Matsuse H, Tsuchida T, Fukahori S, Fukushima C, Nishino T, Kohno S. A cysteinyl leukotriene receptor antagonist regulates allergic airway inflammation in an organ- and cytokine-specific manner. Med Sci Mon 2014; 20: 297-302.
22. Matsusaka M, Kabata H, Fukunaga K, Suzuki Y, Masaki K, Mochimaru T, Sakamaki F, Oyamada Y, Inoue T, Oguma T, Sayama K, Koh H, Nakamura M, Umeda A, Ono J, Ohta S, Izuhara K, Asano K, Betsuyaku T. Phenotype of asthma related with high serum periostin levels. Allergol Int. 64(2): 175-80. 2015 /原著（欧文）

23. Takiguchi H, Niimi K, Tomomatsu H, Tomomatsu K, Hayama N, Oguma T, Aoki T, Urano T, Asai S, Miyachi H, Abe T, Asano K. Preoperative spirometry and perioperative drug therapy in patients with obstructive pulmonary dysfunction. Tokai J Exp Clin Med. 39(3): 151-7. 2014/原著（欧文）
24. Oguma T, Takiguchi H, Niimi K, Tomomatsu H, Tomomatsu K, Hayama N, Aoki T, Urano T, Nakano N, Ogura G, Nakagawa T, Masuda R, Iwazaki M, Abe T, Asano K. Endobronchial hamartoma as a cause of pneumonia. Am J Case Rep. 15:388-92. 2014/原著（欧文）
25. Masaki K, Suzuki Y, Kagawa S, Kodama M, Kabata H, Miyata J, Tanaka K, Fukunaga K, Sayama K, Oguma T, Kimura T, Amagai M, Betsuyaku T, Asano K. Dual role of interleukin-23 in epicutaneously-sensitized asthma in mice. Allergol Int. 63 Suppl 1: 13-22. 2014/原著（欧文）
26. Shimizu K, Makita H, Hasegawa M, Kimura H, Fuke S, Nagai K, Yoshida T, Suzuki M, Konno S, Ito YM, Nishimura M.Regional bronchodilator response assessed by computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. Eur J Radiol in press.
27. Suzuki M, Makita H, Östling J, Thomsen LH, Konno S, Nagai K, Shimizu K, Pedersen JH, Ashraf H, Bruijnzeel PL, Maciewicz RA, Nishimura M; Hokkaido COPD Cohort Study; Danish Lung Cancer Screening Trial Investigators. Lower leptin/adiponectin ratio and risk of rapid lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Ann Am Thorac Soc 2014;11(10):1511-9.
28. Taniguchi N, Konno S, Isada A, Hattori T, Kimura H, Shimizu K, Maeda Y, Makita H, Hizawa N, Nishimura M. Association of the CAT-262C>T polymorphism with asthma in smokers and the nonemphysematous phenotype of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;113(1):31-36.
29. Konno S, Hizawa N, Makita H, Shimizu K, Sakamoto T, Kokubu F, Saito T, Endo T, Ninomiya H, Iijima H, Kaneko N, Ito YM, Nishimura M; J-Blossom Study Group. The effects of a Gly16Arg ADRB2 polymorphism on responses to salmeterol or montelukast in Japanese patients with mild persistent asthma. Pharmacogenet Genomics 2014;24(5):246-55.
30. 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;9(2):e90040.
31. Suzuki M, Makita H, Ito YM, Nagai K, Konno S, Nishimura M; Hokkaido COPD Cohort Study Investigators. Clinical features and determinants of COPD exacerbation in the Hokkaido COPD cohort study. Eur Respir J 2014;43(5):1289-97.
32. 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
33. 浅野浩一郎　「呼吸器領域の新しい薬物療法」　気管支喘息　呼吸と循環　62（4），301-306，2014
34. 加畑宏樹、茂呂和世、小安重夫、浅野浩一郎　Group 2 innate lymphoid

cells (ILC2s)　アレルギー　64(1)、46-56、2015

35. 青木琢也、浅野浩一郎　COPD、喘息とオーバーラップ症候群　歴史的変遷から現在の問題点まで　診断と治療　103 (4)、481-485、2015

36. 伊藤潤，粒来崇博，熱田了，渡井健太郎，福原正憲，林浩昭，南崇史，谷本英則，押方智也子，関谷潔史，釣木澤尚実，福冨友馬，原田紀宏，前田裕二，森晶夫，長谷川眞紀，谷口正実，高橋和久，秋山一男：本邦における呼気一酸化窒素濃度の機種差検討．オフライン法,NO breath®の比較.アレルギー2014:　63(9)：1241-1249，2014.11.1/原著（邦文）

37. 谷口正実：特集 気道過敏性機序を解明することの重要性，アレルギーの臨床 No.455,2014.34巻，2014年3月号：16，2014/ 総説（邦文）

38. 谷口正実，三井千尋，三田晴久：特集 子どもの気管支喘息：気管支喘息に関連する脂質メディエーター，小児科学レクチャー 第4巻 第2号：458-466，2014/ 総説（邦文）

39. 谷口正実：特集＝高齢者のアレルギー疾患　アレルギーとアレルギー疾患の原因となるアレルゲン，Aging & Health，No.69，第23巻 第1号：12-15，2014/ 総説（邦文）

40. 谷口正実，秋山一男：イチから知りたいアレルギー診療—領域を超えた総合対策—I.アレルギー総論,1.概念，病態，メカニズム，株式会社全日本病院出版会：2-5，2014/ 総説(邦文)

41. 谷口正実：早めの診断が大切！コワイ カビのアレルゲン A.fumigatus(アスペルギルスの一菌種)－喘息とアレルギー性気管支肺アスペルギルス症—，ALLAZiN，Summer，2014/ 総説（邦文）

42. 谷口正実，福冨友馬：吸入性アレルゲンの同定と対策，序章－吸入性アレルゲンの同定，第Ⅰ章－吸入性アレルゲン・真菌，第Ⅲ章アレルゲンQ&A，谷口正実(監修)：pp1-5，22-33，59-64，株式会社メディカルレビュー社(東京)，2014/ 著書（邦文）

43. 谷口正実，石井豊太，福冨友馬，秋山一男：気道アレルギー(花粉症，鼻アレルギー，喘息)に対するアレルゲン特異的免疫療法，臨床免疫・アレルギー，Vol.62，No.1：53-61，2014年7月25日，2014/ 総説（邦文）

44. 谷口正実，関谷潔史：気管支喘息，調剤と情報 Vol.20，No.11：82-87，2014年9月13日，2014/ 総説（邦文）

45. 谷口正実：職業性喘息，呼吸器疾患診療最新ガイドライン：251-255，株式会社総合医学社(東京)，2014年9月21日,2014/ 著書(邦文)

46. 関谷潔史，谷口正実：治療最前線 喘息発作の治療，Mebio 31(1):43-51,2014/総説(邦文)

47. 下田　照文、岸川　禮子、岩永　知秋．気管支喘息と咳喘息の鑑別における呼気一酸化窒素濃度の有用性に関する研究．医療 2014;68:597-605.

48. 下田　照文　監修・編集：喘息の検査と治療がひとめでわかる喘息図鑑 福岡病院 Version 1．正光印刷　福岡　2014.

49. 下田　照文　監修・編集：福岡花粉

図鑑　福岡病院バージョンⅡ　書肆月耿舎　熊本　2014

50. 下田　照文. アナフィラキシー既往患者の長期管理. 今日の治療指針(分担執筆)　医学書院　pp 755-756　東京　2014.

51. 西本真由美，山口充洋，幸前朱厘，藤井啓嗣，上田章人，亀井克彦. Curvularia lunata によるアレルギー性気管支肺真菌症の1例. 日呼吸誌. 3(4):553-557, 2014.

52. 西田篤司，亀井克彦. アレルギー性気管支肺真菌症. 呼吸と循環. 62(8):769-775, 2014.

53. 竹内典子，亀井克彦. 肺アスペルギルス症. 小児内科. 46(12):1818-1823, 2014.

54. 廣瀬弥幸、松瀬厚人、蝶名林直彦、弦間昭彦、河野　茂　【特集】内科系診療における技術評価―「もの」から「技術」への転換をめざして　VI. 内科系20領域における診療報酬上の課題　10. 呼吸器関連委員会　日内会誌 103: 3042-3044: 2014

55. 土田朋子、松瀬厚人　【専門医のためのアレルギー学講座】妊娠とアレルギー疾患　4. 妊娠と気管支喘息　アレルギー 63: 155-162: 2014

56. 松瀬厚人　【アレルギー用語解説シリーズ】 SAFS アレルギー 63: 699-700: 2014

57. 松瀬厚人　【アレルギー用語解説シリーズ】 Extracellular DNA traps　アレルギー 63: 807-808: 2014

58. 松瀬厚人　【総説】真菌と喘息　アレルギー 63: 1115-1118: 2014

59. 松瀬厚人　【総説】　気管支喘息治療におけるロイコトリエン受容体拮抗薬の位置づけ　九州薬学会会報 68:1-5: 2014

60. 松瀬厚人、福島千鶴、河野　茂　特集【喘息診療最前線】真菌と重症喘息　Mebio 31: 74－80, 2014

61. 松瀬厚人　慢性の咳をみたら　レジデントのための呼吸器診療マニュアル第2版　編集:河野　茂、早田　宏、p133－138、医学書院、東京、2014

62. 松瀬厚人　呼吸ケアチーム (respiratory care team)　レジデントのための呼吸器診療マニュアル第2版　編集:河野　茂、早田　宏、p188－192、医学書院、東京、2014

63. 松瀬厚人、河野　茂　今月のテーマ【アレルギー疾患の実地診療】感染症による喘息増悪への対応 Medical Practice 31: 291-294, 2014

64. 松瀬厚人、河野　茂　今月のテーマ【COPD 著しく進歩したこれからの実地診療の実際】インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンの重要さ Medical Practice 31: 656-657, 2014

65. 田代将人、松瀬厚人　【特集】急性呼吸不全の病態と治療　重症肺炎―診断と治療―　最新医学 69:1301-1306, 2014

66. 松瀬厚人　VI 大規模臨床試験による併用療法を含めたCOPD治療の有効性 1. TORCH試験　COPD治療におけるコンビネーションセラピー　病態理解から最新治療まで　編著：一ノ瀬正和、p158－164、医薬ジャーナル社、東京、2014

67. 松瀬厚人　【特集/真菌とアレルギー】1. 真菌関連喘息と抗真菌薬の可能性　アレルギーの臨床　34:639-642、2014

68. 山岸亨、松瀬厚人　【特集】すぐに役立つ呼吸器薬の標準的使い方　誤

嚥性肺炎　medicina 51:1869-1873, 2014

69. 小高倫生、松瀬厚人　【特集】身につけたい・知っておきたい肺炎診療 Ⅲ—1　肺炎診療の新しい流れ　医療・介護施設関連肺炎の臨床像と治療　レジデント vol 7 No 11 :59-68, 2014

70. 松瀬厚人　成人の咳嗽ガイドライン【特集】咳嗽と喀痰—成因・診断・治療—　Cefiro Autumn 2014 No. 20: 9-13, 2014

71. 松瀬厚人　【特集】気管支喘息の自然歴とアウトグロー　Ⅱ. 修飾因子発症・増悪におけるウイルス感染の位置づけ　喘息 27:147-151, 2014

72. 小熊 剛, アレルギー性気管支肺真菌症の現状と問題点, 呼吸. 34(2) 149-154, 2015/ 総説（邦文）

73. 福永興壱. 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.

74. 福永興壱　脂質メディエーターによる気道過敏性発現機序とその治療　アレルギーの臨床　2014 34(3): 49-53.

75. 福永興壱　脂質メディエーターによる気道過敏性発現機序の分子機構　アレルギー　2014 63(6): 754-757.

2. 学会発表

1. H Kabata, K Moro, K Fukunaga, Y Suzuki, T Mochimaru, M Matsusaka, S Koyasu, T Betsuyaku, K Asano. Pimozide, a STAT5 inhibitor, counteracts corticosteroid-resistant airway inflammation induced by IL-33 and TSLP. ATS2014 American Thoracic Society International Conference, San Diego, USA, 2014. 5.

2. K Asano. Symposium "Pathophysiology of severe asthma in adult" Heterogeneity of severe asthma and biomarkers. The 24th congress of INTERASMA in Japan/North Asia, Tokyo, Japan, 2014.7.19.

3. K Asano. Plenary lecture. TSLP induces corticosteroid-resistance in the IL-33/natural helper cell pathway. 30th Symposium of the Collegium Internationale Allergologicum. Petersberg, Germany, 2014. 9. 15

4. K Asano, H Kabata, K Moro, S Koyasu. Plenary symposium. Clinical and molecular phenotypes of severe asthma. 8th Hong Kong Allergy Convention. Hong Kong, China, 2014. 10. 4

5. K Masaki, K Fukunaga, T Kamatani, K Ohtsuka, T Tanosaki, M Matsusaka, T Mochimaru, H Kabata, S Ueda, Y Suzuki, K Asano, T Betsuyaku. Roles of fungal sensitization in severe asthmatic patients. 2015 AAAAI Annual Meeting, Houston, USA, 2015. 2

6. 福冨友馬, 谷口正実, 齋藤明美, 安枝浩, 秋山一男 : P4-3 日本における吸入アレルゲン感作率の地域差. The 24th congress of interasma Japan / North asia, Nagoya, Japan, 2014. / 国際学会（一般演題）

7. 2) 木下ありさ, 伊藤潤, 粒来崇博, 谷口正実, 渡井健太郎, 林浩昭, 押方智也子, 関谷潔史, 釣木澤尚実, 福冨友馬, 森晶夫, 熱田了, 高橋和久, 本間栄, 秋山一男 : P8-1 治療下にありながら呼気一酸化窒素高値が持続する喘息患者における予後の検討. The 24th congress of interasma Japan / North asia, Nagoya, Japan, 2014. / 国際学会（一般演題）

8. Sekiya K, Taniguchi M, Watai K, Saito N, Mistui C, Hayashi H, Ito J, Oshikata C, Tsurikisawa N, Fukutomi Y, Tsuburai T, Mori A, Akiyama K : The Border line Fractional Exhaled Nitric Oxide in Patients With Prolonged / Chronic Cough. The 24th congress of interasma Japan / North asia,

Nagoya, Japan, 2014./ 国際学会（一般演題）

9. Hayashi H, Tsuburai T, Saito N, Watai K, Kinoshita A, Mitsui C, Oshikata C, Ito J, Tsurikisawa N, Fukutomi Y, Sekiya K, Maeda Y, Mori A, Taniguchi M, Akiyama K : Can forced oscillation technique parameters predict airway hyper-responsiveness to histamine? European Respiratory Society International congress 2014, Munich, Germany, 2014./ 国際学会（一般演題）
10. Terufumi Shimoda, Yasushi Obase, Michiyoshi Imaoka, Reiko Kishikawa, Tomoaki Iwanaga. The Usefulness of Serum High Sensitivity C-reactive Protein as A Marker of Airway Inflammation in Bronchial Asthma. ACAAI 2014, Atlanta, USA.
11. Terufumi Shimoda, Yasushi Obase, Michiyoshi Imaoka, Reiko Kishikawa, Tomoaki Iwanaga. Two Pathways Leading to Bronchial Asthma from Cough Variant Asthma Characterized by Different Clinical and Genetic Risk Factors. AAAAI 2015, Houston, USA.
12. Suzuki M, Makita H, Östling J, Thomsen LH, Konno S, Nagai K, Shimizu K, Dirksen A, Maciewicz RA, Nishimura M. Lower plasma leptin/adiponectin ratio predicts lung function decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of data from two prospective cohort studies. The 109th American Thoracic Society International Conference. 2014 年 5 月、サンディエゴ（米国）
13. Shimizu K, Makita H, Suzuki M, Nagai K, Konno S, Tho NV, Ogawa E, Nakano Y, Nishimura M. Emphysema and airways assessed by computed tomography in COPD patients who displayed variable annual changes in FEV1 over 5 years. The 109th American Thoracic Society International Conference. 2014 年 5 月、サンディエゴ（米国）
14. Kimura H, Konno S, Nakamaru Y, Makita H, Taniguchi N, Shimizu K, Maeda Y, Suzuki M, Nagai K, Ono J, Izuhara K, Nishimura M. Associations of serum periostin level with sinusitis severity and persistent airflow limitation in severe asthma. The 109th American Thoracic Society International Conference. 2014 年 5 月、サンディエゴ（米国）
15. Konno S, Suzuki M, Makita H, Shimizu K, Maciewicz RA, Nishimura M. Relation of plasma osteopontin levels with the clinical course in patients with COPD. The 24th European Respiratory Society Annual Congress. 2014 年 9 月、ミュンヘン（ドイツ）
16. Suzuki M, Konno S, Makita H, Shimizu K, Nishimura M. Effect of allergic sensitization on clinical course of patients with COPD in the Hokkaido COPD cohort study. The 24th European Respiratory Society Annual Congress. 2014 年 9 月、ミュンヘン（ドイツ）
17. Makita H, Nagai K, Suzuki M, Shimizu K, Konno S, Ito YM, Nishimura M. Differential changes of components in quality of life over 5 years in chronic obstructive pulmonary disease patients. 19th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology. 2014 年 11 月、バリ（インドネシア）
18. Katsunori Masaki, Koichi Fukunaga, Takashi Kamatani, Kengo Ohtsuka, Takae

Tanosaki, Masako Matsusaka, Takao Mochimaru, Hiroki Kabata, Soichiro Ueda, Yusuke Suzuki, Koichiro Asano, Tomoko Betsuyaku. Roles of fungal sensitization in severe asthmatic patients. The American Academiy of Allergy, Asthma & Immunology 2015 Annual Meeting. 2015 年２月．ヒューストン（米国）

19. 浅野浩一郎　シンポジウム「創薬を視野に入れた呼吸器疾患の病態解明」免疫学の展開と呼吸器領域への応用 第54回日本呼吸器学会学術講演会 大阪，2014．4
20. 加畑宏樹、茂呂和世、小安重夫、浅野浩一郎　シンポジウム「アレルギーにおける自然免疫応答」　重症喘息におけるナチュラルヘルパー細胞の関与と治療法の探索　第26回日本アレルギー学会春期臨床大会　京都，2014．5
21. 小熊　剛、友松克允、浅野浩一郎　シンポジウム「アレルギー性気管支肺真菌症」　アレルギー性気管支肺真菌症（ABPM）全国調査中間報告　第26回日本アレルギー学会春期臨床大会　京都，2014．5
22. 正木克宜、鈴木雄介、加川志津子、加畑宏樹、福永興壱、小熊剛、天谷雅行、別役智子、浅野浩一郎　経皮感作喘息モデルにおけるIL-23の役割　第26回日本アレルギー学会春期臨床大会　京都，2014．5
23. 浅野浩一郎　シンポジウム「ステロイドホルモンによる治療の現状と未来」　重症喘息におけるステロイド抵抗性と自然リンパ球　第22回日本ステロイドホルモン学会学術集会 東京，2014．11
24. 浅野浩一郎　シンポジウム「バリア機能破綻とアレルギー」　バリア機能破綻と喘息　第1回日本アレルギー学会総合アレルギー講習会　横浜，2014．12
25. 伊藤潤，谷口正実，粒来崇博，渡井健太郎，林浩昭，南崇史，三井千尋，谷本英則，押方智也子，関谷潔史，釣木澤尚実，福冨友馬，原田紀宏，前田裕二，森晶夫，熱田了，高橋和久，秋山一男：PP165 喘息患者における7－8年後の呼気一酸化窒素と呼吸機能の変化，　第 54 回日本呼吸器学会学術講演会，大阪府大阪市，2014．/ 国内学会（一般演題）
26. 福原正憲，粒来崇博，釣木澤尚実，渡井健太郎，三井千尋，南崇史，林浩昭，谷本英則，伊藤潤，押方智也子，関谷潔史，福冨友馬，前田裕二，森晶夫，谷口正実，長谷川眞紀，秋山一男：PP168 呼気 NO およびモストグラフを用いた気道過敏性の予測，第54回日本呼吸器学会学術講演会，大阪府大阪市，2014．/ 国内学会（一般演題）
27. 渡井健太郎，関谷潔史，谷口正実，三井千尋，福原正憲，南崇史，林浩昭，谷本英則，押方智也子，伊藤潤，釣木澤尚実，福冨友馬，粒来崇博，森晶夫，秋山一男：MS85　20 歳代発症喘息における喫煙歴と呼吸機能・気道過敏性の関係，　第 54 回日本呼吸器学会学術講演会，大阪府大阪市，2014．/国内学会（ミニシンポジウム）
28. 森晶夫，神山智，大友暁美，大友隆之，山口美也子，飯島葉，渡井健太郎，福原正憲，林浩昭，南崇史，三井千尋，伊藤潤，押方智也子，谷本英則，福冨友馬，関谷潔史，粒来崇博，大友守，前田裕二，谷口正実，長谷川眞紀，秋山一男，神沼修：S2-1 サイトカインからみた喘息の重症化要因，第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会，京都府，2014．/

国内学会（シンポジウム 2）

29. 関谷潔史，谷口正実，渡井健太郎，南崇史，林浩昭，谷本英則，押方智也子，伊藤潤，釣木澤尚実福冨友馬，粒来崇博，森晶夫，秋山一男：MS3-3 遷延性及び慢性咳嗽患者における境界域 FeNO 症例の検討，第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会，京都府，2014./ 国内学会（ミニシンポジウム 3）

30. 谷口正実：EVS7-2 成人喘息におけるアレルゲン特異的免疫療法の意義，第26回日本アレルギー学会春季臨床大会，東京都，2014./国内学会（イブニングシンポジウム 7）

31. 福冨友馬，谷本英則，齋藤明美，谷口正実：S13-1 ABPA の診断，第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会，東京都，2014./国内学会（シンポジウム 13）

32. 林浩昭，粒来崇博，渡井健太郎，三井千尋，福原正憲，南崇史，谷本英則，福冨友馬，押方智也子，伊藤潤，関谷潔史，釣木澤尚実，前田裕二，森晶夫，谷口正実，長谷川眞紀，秋山一男：P093 気管支喘息症状と強制オシレーション法（FOT）— 気管支喘息症状を有するが閉塞性障害を認めない症例の検討—，第26回日本アレルギー学会春季臨床大会，東京都，2014./ 国内学会（一般演題）

33. 粒来崇博，谷口正実，福冨友馬，東憲孝，渡井健太郎，佐藤祐，福原正憲，南崇史，林浩昭，伊藤潤，谷本英則，押方智也子，釣木澤尚実，関谷潔史，前田裕二，長谷川眞紀，秋山一男：P134 国立病院機構相模原病院における思春期発症喘息の特徴，第26回日本アレルギー学会春季臨床大会，東京都，2014./ 国内学会（一般演題）

34. 福冨友馬，谷口正実，秋山一男：成人喘息の有病率の動向に関する ecological study. 第 45 回日本職業・環境アレルギー学会　総会・学術大会，福岡県福岡市，2014./ 国内学会（一般演題）

35. 下田　照文、今岡　通厳、岸川　禮子、岩永　知秋. 吸入ステロイドによる気管支喘息患者の長期予後の検討. 第 54 回日本呼吸器学会総会 2014 年 4 月、大阪

36. 下田　照文. 第 1 回総合アレルギー講習会　教育セミナー　アレルゲン免疫療法「成人喘息のの免疫療法」. 2014 年 12 月、横浜.

37. 堀尾幸弘，新美京子，小熊　剛，佐藤雅子、田中　淳，滝口寛人，友松裕美，友松克允、端山直樹，青木琢也，浦野哲哉，阿部　直，浅野浩一郎，間質性肺炎の急性増悪に HFNC(high-flow nasal cannula)を使用し救命し得た２例，第209回日本呼吸器学会関東地方会，東京，2014. /国内学会（一般演題）

38. 松本文也，端山直樹，堀尾幸弘，滝口寛人，友松裕美，友松克允，滝原崇久，新美京子、小熊　剛，青木琢也，浦野哲哉，浅野浩一郎，経過で陰影の増加・増大を認めた MMPH の一例. 第 210 回日本呼吸器学会関東地方会，東京，2014. /国内学会（一般演題）

39. 原田一樹，友松裕美、小熊　剛、佐藤雅子、田中　淳、堀尾幸弘、滝口寛人、友松克允、滝原崇久、新美京子、端山直樹、青木琢也、浦野哲哉、浅野浩一郎、筋肉内転移と癌性リンパ管症を認めた悪性胸膜中皮腫の一例、第211回日本呼吸器学会関東地方会，埼玉，2014. /国内学会（一般演題）

40. 壷井貴朗，友松克允，横山　梢，堀尾

幸弘, 滝口寛人, 友松裕美、滝原崇久、新美京子, 端山直樹, 小熊　剛, 青木琢也、浦野哲哉, 浅野浩一郎、両肺多発腫瘤影と両側副腎腫大を認めたMTX—LPD の一例、第 21 2 回日本呼吸器学会関東地方会, 神奈川, 2014. /国内学会（一般演題）

41. 森瀬昌裕, 小熊　剛, 友松裕美, 田中淳, 佐藤雅子, 堀尾幸弘, 滝口寛人, 友松克允、滝原崇久, 新美京子, 端山直樹, 青木琢也、浦野哲哉, 伊藤千尋, 小泉　淳, 浅野浩一郎, 急速に増大した仮性肺動脈瘤にコイル塞栓術を施行した一例, 第213回日本呼吸器学会関東地方会, 東京 , 2014. /国内学会(一般演題)

42. 正木克宜, 福永興壱, 鎌谷高志, 大塚健悟, 田野崎貴絵, 松坂雅子, 持丸貴生, 加畑宏樹, 田中希宇人, 宮田純, 上村千代美, 上田壮一郎, 鈴木雄介, 浅野浩一郎, 別役智子. 真菌抗原感作が重症喘息に与える影響. アレルギー・好酸球研究会 2014. 2014 年 10 月. 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
   なし
2. 実用新案登録
   なし
3. その他
   なし

Ⅱ．平成 26 年度分担研究報告書