

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))
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

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
福 富 友 馬 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター 診断・治療薬開発研究室 室長
渡 井 健 太 郎 国立病院機構相模原病院 アレルギー科 医師
谷 本 英 則 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター 特別研究員

研究要旨：

目的・背景：ABPA では、*A. fumigatus* に対する IgE 抗体と IgG 抗体が陽性化し、早期に気道破壊をきたし、末期には呼吸不全を呈する。その診断基準は未だ確立されておらず、特に早期診断は非常に困難である。さらに *A. fumigatus* に対する IgG 抗体は、ABPA の特徴ともいえ、本症の特異的な診断方法になりえる可能性があるが、国内外で詳細な報告はない。今回は、*A. fumigatus* のアレルゲンコンポーネントである Asp f 1/2/3/4/6 に対する特異的 IgE のみならず、IgG 抗体測定を行い、粗抗原に対する各抗体測定よりも ABPA 診断に有用か否かを明らかにする。

方法：ABPA 40 例、アトピー皮膚炎 (AD) のない喘息 (BA) 99 例、AD+BA38 例、BA のない AD 34 例の患者血清における Asp f 1/2/3/4/6 特異的 IgE と IgG 抗体価を測定し、その結果を比較した。

結果・結論：・Asp f 1、Asp f 2 特異的 IgE 抗体価測定は、より正確な ABPA の診断と病態の把握に寄与する可能性が見出された。しかしながら、各種 *A. fumigatus* アレルゲンコンポーネントに対する IgG 抗体価測定は、BA や AD との鑑別診断や ABPA の早期診断において、現時点では有用でない判断できた。

A. 研究目的

背景：ABPA では、*A. fumigatus* に対する IgE 抗体と IgG 抗体が陽性化し、早期に気道破壊をきたし、末期には呼吸不全を呈する。その診断基準は未だ確立されておらず、特に早期診断は非常に困難である。さらに *A. fumigatus* に対する IgG

抗体は、ABPA の特徴ともいえ、*A. fumigatus* 感作喘息と ABPA との鑑別点でもある。よって *A. fumigatus* のアレルゲンコンポーネントに対する IgG 抗体測定が、本症の特異的かつ早期の診断方法になりえる可能性があるが、国内外で報告はされていない。今回は、*A. fumigatus*

のアレルゲンコンポーネントである Asp f 1/2/3/4/6 に対する特異的 IgE のみならず、IgG 抗体測定を行い、粗抗原に対する各抗体測定よりも ABPA 診断に有用か否かを明らかにする。

B. 研究方法

4群 (ABPA、アトピー皮膚炎 (AD) のない喘息 (BA)、AD+BA、BA のない AD) の患者血清における Asp f 1/2/3/4/6 特異的 IgE と IgG 抗体価を測定し、その結果を比較した。

ABPA 群 : Rosenberg-Patterson ' s criteria の診断基準を満たす ABPA 40 名、BA without AD 群 ; AF 感作喘息で AD を合併なし : 99 名、BA with AD 群 ; AF 感作喘息で AD あり : 38 名、AD without BA 群 ; AD 患者で BA 合併なし : 34 名 なお測定にはサーモ社(ファディア)の協力を得た。

(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。十分な倫理的配慮だけでなく、患者情報や検体において、暗号化し、外部には漏れない工夫をしており、十分に個人情報の保護に努める。

・患者へは十分な説明をした上で、文書同意を得ている。

C. 研究結果

1) AF 特異的 IgE アレルゲンコンポーネントによる診断方法

ABPA 群における Asp f 1/2/3/4/6-IgE の陽性率はそれぞれ 73, 68, 60, 43, 40% であり 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 (別紙 図 1)。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。しかしながら、両者ともに感作されていない症例も 18% (n=7) 存在した (別紙 図 1)。

ROC 解析における、ABPA 診断における Asp f 1/2/3/4/6-IgE 抗体価の診断能力としての AUC はそれぞれ、0.86、0.86、0.82、0.68、0.65 であり、Asp f 1 と Asp f 2-IgE の診断能が優れていた (図省略)。

2) AF 特異的 IgG アレルゲンコンポーネントによる診断方法 (別紙 図 2)

ABPA と他の 3 群との差は、明確でなかった。

D. 考察

・Asp f 1/2 に対する IgE 抗体価が ABPA 群において高く、これらが ABPA の major allergen であると考えられた。これらは ROC 解析における AUC が高く、ABPA の診断マーカーになると考えられた。

・各種 *A. fumigatus* コンポーネントに対する IgG 陽性率は、ABPA と他群で差がなく、その測定に有用性はなかった。しかし、同じく IgG 抗体が陽性化しやすいアスペルギローマ患者との比較ができておらず、今後の検討課題である。

E. 結論

・Asp f 1、Asp f 2 特異的 IgE 抗体価測定は、より正確な ABPA の診断と病態の把握に寄与する可能性が見出された。

一方、各種 *A. fumigatus* アレルゲンコンポーネントに対する IgG 抗体価測定は、BA や AD との鑑別診断や ABPA の早期診断において、現時点では有用でないと判断できた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanimoto H, Fukutomi Y, Taniguchi M et al. Allergen component diagnosis for allergic bronchopulmonary aspergillosis. CEA in revise.
2. 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)
3. 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, 福富友馬, 原田紀宏, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川真紀, 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)
4. 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)
5. 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)
6. 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)
7. 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)
8. 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炎アスペルギルス症—, ALLAZiN, Summer, 2014/ 総説 (邦文)
9. 谷口正実, 福富友馬: 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)
10. 谷口正実, 石井豊太, 福富友馬, 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)
11. 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)
12. 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)
13. 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)

2. 学会発表
1. 福富友馬, 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ギー感作率の地域差. The 24th congress of interasma Japan / North asia, Nagoya, Japan, 2014. / 国際学会 (一般演題)
 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, 福富友馬, 森晶夫, 熱田了, 高橋和久, 本間栄, 秋山一男 : P8-1 治療下において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)
 3. 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)
 4. 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)
 5. 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, 福富友馬, 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)
 6. 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, 福富友馬, 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)
 7. 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, 福富友馬, 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)
 8. 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, 福富友馬, 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)

9. 9 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, 釣木澤尚実福富友馬, 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)
10. 谷口正実:EVS7-2 成人喘息におけるアレルギー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)
11. 福富友馬, 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)
12. 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, 福富友馬, 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)
13. 粒来崇博, 谷口正実, 福富友馬, 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)
14. 福富友馬, 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)

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: Asp f 1/2/3/4/6に対するIgE抗体価

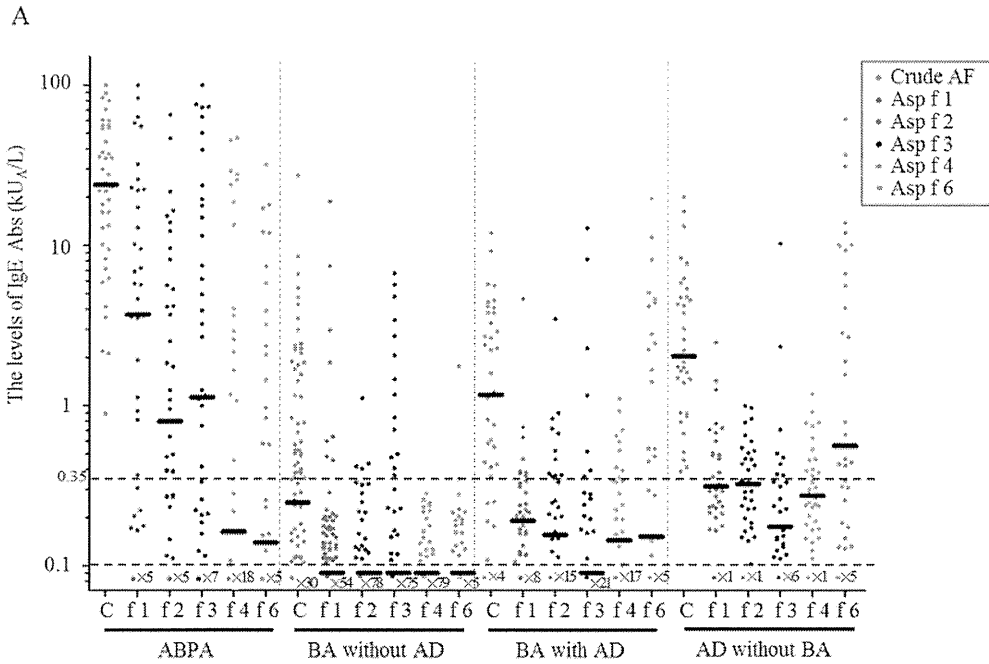
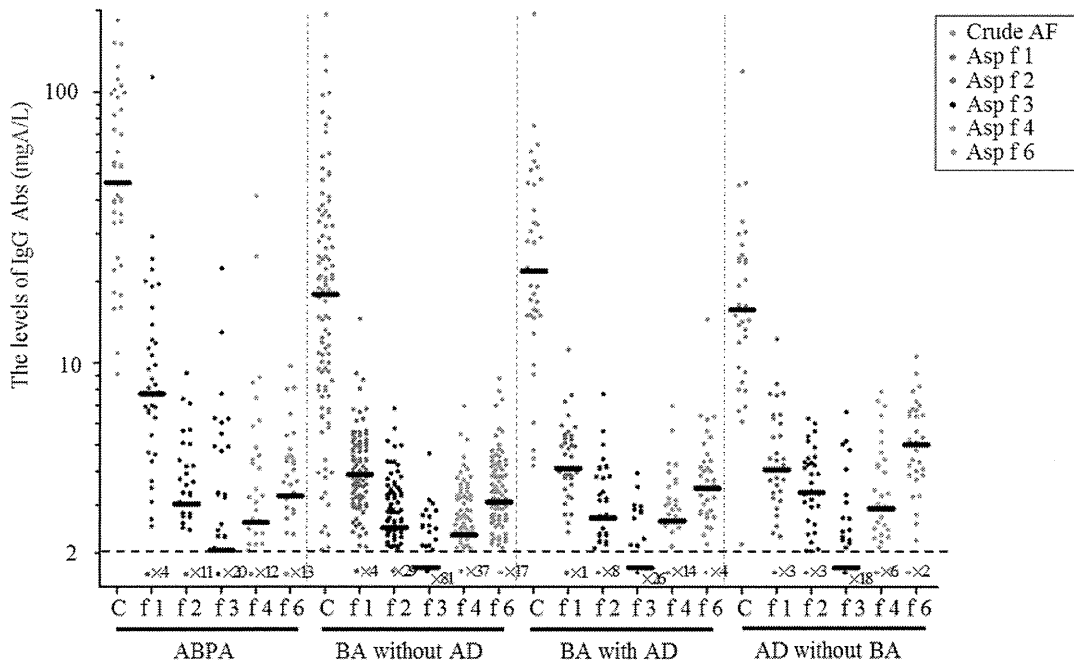


図2: Asp f 1/2/3/4/6に対するIgG抗体価



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))
分担研究報告書

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—

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
福 富 友 馬 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター 診断・治療薬開発研究室 室長
渡 井 健 太 郎 国立病院機構相模原病院 アレルギー科 医師
齋 藤 明 美 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター 診断・治療薬開発研究室 研究員

研究要旨：

目的・背景：*Aspergillus* などの気道アレルギーとなる真菌は、屋内だけでなく屋外でも多量に飛散している環境真菌である。しかしそれらの環境真菌の飛散状況の地域差は不明である。また地域別のアレルギー患者における真菌に対する IgE 抗体陽性率もほとんど知られていない。本研究では、ABPA や ABPM の地域別有病率を明らかにする基礎資料として、まず *Aspergillus* などの環境真菌に対する IgE 抗体陽性率の国内地域差を明らかにすることを目的とした。

方法：国内主要検査受託機関 3 社に依頼し、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（約 4500 万検体）を入手し、県別のアレルギー陽性率を算出した。

結果・考察・結論：*Aspergillus* や *Alternaria* に対する IgE 抗体陽性率の地域差は、国内で約 2 倍の開きがあり、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った。一方、*Candida* の地域差は少なく、ダニの地域差はなかった。今回の結果は、ABPA や ABPM の有病率にも、同様の地域差が存在する可能性を示唆している。

A. 研究目的

Aspergillus などの気道アレルギーとなる真菌は、屋内だけでなく屋外でも多量に飛散する環境真菌である。しかし、環境真菌の飛散状況の地域差は不明である。また地域別のアレルギー患者における真菌に対する IgE 抗体陽性率もほとんど知

られていない。本研究では、ABPA や ABPM の地域別有病率を明らかにする基礎資料として、まず *Aspergillus* などの環境真菌に対する IgE 抗体陽性率の国内地域差を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

国内主要検査受託機関に協力を依頼したところ、3社（BML、SRL、三菱化学メディエンス）から協力する回答が得られた。それら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、耳鼻科からの[依頼先が明確な]10年間の約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（別紙 図1）。

徳島県と香川県、佐賀県と熊本県、大分県と宮崎県に関しては受注件数が少なかったため、それぞれ隣接する2県をまとめた。採血対象の背景は不明であるが、内科・耳鼻科からの検体を1グループ、小児科からの検体結果を1グループとして、2グループ別で解析した。

（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。今回の研究内容は、全国の医療施設から提出された検査結果のみを統計解析（いわゆる医療ビッグデータを用いた解析）しており、もともと医療施設名や個人名は含まれていないため、その点でも倫理的な問題や個人情報保護上の問題は存在しない。

C. 研究結果

まず、今回比較対照としたダニアレルゲン陽性率は、北海道から九州、沖縄までほぼ45%で一致し地域差がないことから、採血検体(患者対象)の背景に大きな地域バイアスがないことが確認された（図省略）。内科・耳鼻科検体の解析から、*Aspergillus*の陽性率は、東北で5%、西日本海岸地区で9.5%と約2倍の開きが

あった。*Alternaria*も同様の傾向を示した。

一方、*Candida*の陽性率は、最低地区は東北以北で12%弱、最高地区は西日本海岸部15・5%であり、大きな地域差を認めなかった。

（別紙 図2）。

D. 考察

*Aspergillus*や*Alternaria*に対するIgE抗体陽性率の地域差は、国内で約2倍の開きがあり、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ることが初めて明らかとなった。これらの地域差には、各地域の気温や湿度が影響している可能性がある。

一方、*Candida*の地域差は少なく、ダニの地域差はなかったことから、解析対象となった検体集団の背景のばらつきは少ないものと判断できた。以上の結果は、ABPAやABPMの有病率にも、同様の地域差が存在する可能性を示唆している。

E. 結論

*Aspergillus*や*Alternaria*に対するIgE抗体陽性率の地域差は、国内で約2倍の開きがあり、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った。以上の結果は、ABPAやABPMの有病率にも、同様の地域差が存在する可能性を示唆している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

「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」

(研究分担 谷口 正実) 参照

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: 国内主要検査受託機関3社における
全国全てのCAP-RASTの検査結果データを入手し解析した

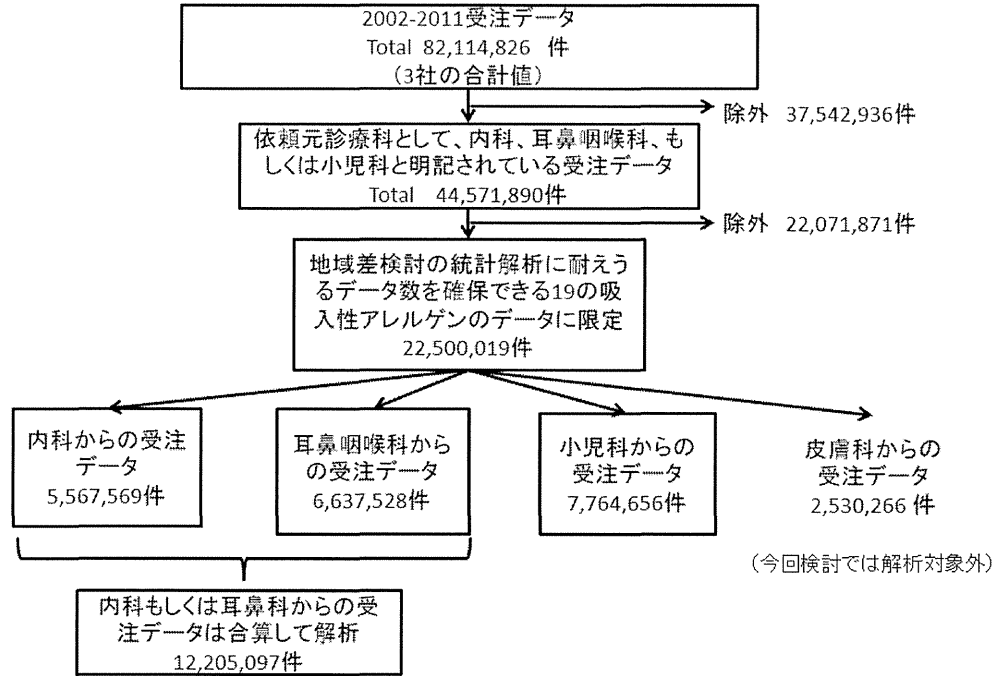
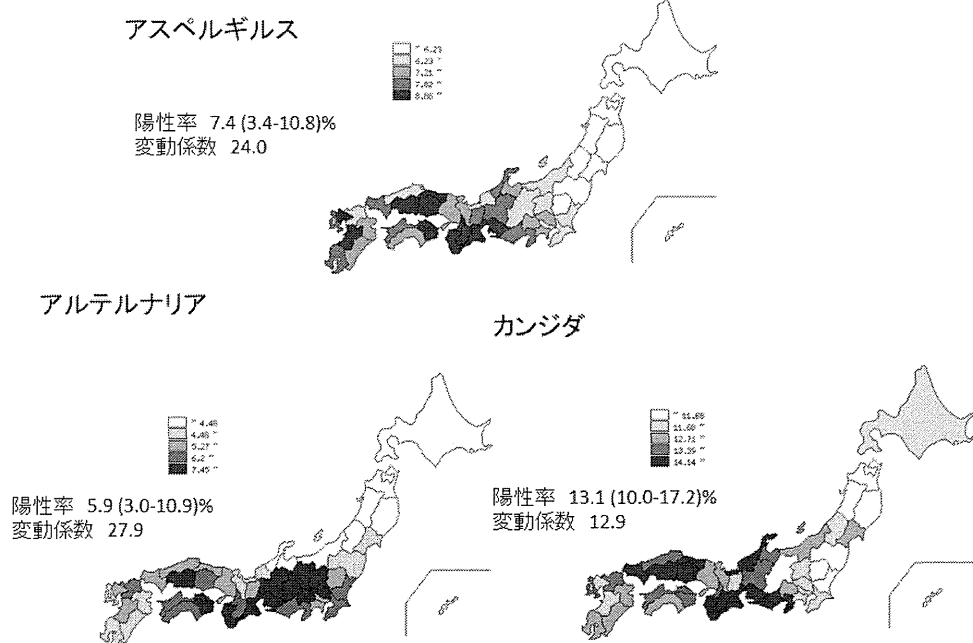


図2: 内科・耳鼻咽喉科におけるAspergillus、Alternaria、Candidaに対するCAP RAST陽性率



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))
分担研究報告書

非アスペルギルス ABPM に関する検討

研究分担者 下田 照文 国立病院機構福岡病院 臨床研究部 部長

研究要旨

ABPM に関する全国一次調査がアンケート形式で行われ、非アスペルギルスによる ABPM と思われる 75 例について解析した。本邦ではスエヒロタケによる ABPM が多いのが特徴であることから、スエヒロタケによる非アスペルギルス ABPM 群とスエヒロタケ以外の真菌を原因とする非アスペルギルス ABPM 群との 2 群に分けて比較解析を行った。スエヒロタケ群で女性が多い傾向が見られ、再燃が多い傾向が見られた。スエヒロタケ群とスエヒロタケ以外の真菌群とのいずれにおいても、Rosenberg 等の ABPA 診断基準を 3 項目しか満たさなかったものが最も多く、非アスペルギルス ABPM の診断基準をより実用的なものにする必要性がうかがわれた。

A. 研究目的

非アスペルギルスによる ABPM の臨床的特徴を Rosenberg の診断基準との関連から検討した。

B. 研究方法

ABPM に関する全国一次調査がアンケート形式で行われ、非アスペルギルスによる症例のみを解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は国立病院機構福岡病院倫理審査委員会(25-09)の承認を受けた。本研究は人体から採取された試料を用いず、既存の診療情報を用いる観察研究である。なお、一次調査票は各々の施設から送付される段階ですべて匿名化されている。

C. 研究結果

ABPM に関する全国一次調査が行われた結果、非アスペルギルスによる ABPM と思われる症例は 75 例だった。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、最も多いスエヒロタケ 15 例が全体の 20% を占め、続いて Candida 属が 10 例、Penicillium 属 3 例、Mucor 属 3 例、Aspergillus 属 2 例であり、Arthriniium 属、Curvularia 属、Paecilomyces 属、Scedopodium 属は各々 1 例ずつであった (表 1)。

次に、背景と検査とについての一次調査の回答の集計結果を表 2 に示す。本邦ではスエヒロタケによる ABPM が多いのが特徴であると思われたため、スエヒロタケによる非アスペルギルス ABPM とスエヒロタケ以外の真菌を原因とする

非アスペルギルス ABPM との 2 群に分けて集計した。性別でスエヒロタケ群で女性が多い傾向が見られた ($p=0.081$ 、表 2) 以外は、2 群間に有意差は見られなかった。胸部 CT の所見について詳しく見ていくと、全体に占める陽性所見の割合は中枢性気管支拡張 87.3%(62/71)、粘液栓 90.1% (64/71)、High attenuation mucous 50.0% (35/70)、肺浸潤影 75.3% (55/73)、肺すりガラス影 47.1% (33/70)、Mosaic perfusion 5.9% (4/68)、嚢胞化・線維化 7.2% (5/69)であった。

また、治療と予後とについての一次調査の回答の集計結果を表 3 に示す。ここでもスエヒロタケ群で再燃が多い傾向が見られた ($p=0.088$ 、表 3) 以外は、2 群間に有意差は見られなかった。治療については、経口ステロイドは 68.9% (51/74) で使用され、初期投与量はプレドニン換算で 20mg/day 未満が 8 例、20mg/day 以上 30mg/day 未満が 15 例、30mg/day 以上が 23 例だった。経口ステロイドの投与期間は、半年以内が 11 例、1 年以内が 12 例、1 年以上が 25 例であった。抗真菌薬は 53.4% (39/73) で使用され、使われた薬剤はイトリコナゾールが 36 例、ボリコナゾールが 3 例、フルコナゾールが 1 例だった。抗真菌薬の投与期間は、半年以内が 14 例、1 年以内が 8 例、1 年以上が 14 例でした。ゾレアの使用は 4.1% (3/74) と低く、再燃は 43.8% (32/73) の症例で見られ、スエヒロタケに至っては 66.7% (10/15) で再燃が多かった。

Rosenberg 等の ABPA 診断基準の一次基準 7 項目のうち、末梢血好酸球増多については今回の一次調査の項目にはなかったため、残る 6 項目に注目した。6 項目全てを満たしたものは 1 例もなかった。

スエヒロタケ群で 6 項目中 5 項目を満たしたものは 13.3% (2/15)、4 項目を満たしたものは 26.7% (4/15)、3 項目を満たしたものは 40.0% (6/15)、2 項目を満たしたものは 13.3% (2/15)、1 項目を満たしたものは 6.7% (1/15) であった。一方、スエヒロタケ以外の非アスペルギルス ABPM 群では、6 項目中 5 項目を満たしたものは 15.0% (9/60)、4 項目を満たしたものは 30.0% (18/60)、3 項目を満たしたものは 33.3% (20/60)、2 項目を満たしたものは 11.7% (7/60)、1 項目を満たしたものは 10.0% (6/60) であった。

Rosenberg 等の ABPA 診断基準の各項目の該当率を示す(表 4)。今回の 75 例は非アスペルギルス ABPM と診断されている症例であることから、アスペルギルスに関する③アスペルギルス皮膚反応と④アスペルギルス沈降抗体は当然、該当しない症例がほとんどだった。スエヒロタケでは胸部 CT 画像による肺浸潤影が 92.9% と高く、次いで同じ胸部 CT 画像による中枢性気管支拡張が 85.7% の症例に見られた。スエヒロタケ以外では胸部 CT 画像の中枢性気管支拡張が 87.7% と最も高率に見受けられ、続いて喘息の合併と血清総 IgE 高値が 77.6% の症例に見られた。中枢性気管支拡張はいずれにおいても高率に見られ、ABPA だけでなく ABPM においても特徴的所見であると思われた。

結論として、非アスペルギルス ABPM の診断にあたって Rosenberg の ABPA の診断基準は参考になる。しかし、現在の検査方法に照らして ABPA の新しい診断基準の作成、及び非アスペルギルス ABPM の診断基準の診断基準の作成が必要である。その際、真菌特異的 IgE 抗

体、沈降抗体(あるいは特異的IgG抗体)、喀痰真菌培養陽性が必要と思われる。

D. 研究発表

1.論文発表

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 下田 照文 監修・編集：福岡花粉図鑑 福岡病院バージョンII 書肆月歌舎 熊本 2014
5. 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.

2.学会発表

1. 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.
2. 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.

3. 下田 照文、今岡 通巖、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
4. 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「成人喘息の免疫療法」. 2014年12月、横浜.

F. 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

表1. 非アスペルギルスABPMの原因真菌

喀痰検査	ABPM (n=75)	陽性率
陽性/陰性/未施行/不明	41/24/9/1	54.5%

陽性41例の内訳

菌種		陽性率 (%)	例数 (n/N)
	Schizophyllum commune	20.0%	(15/75)
	Candida属	13.3%	(10/75)
	Penicillium属	4.0%	(3/75)
	Mucor属	4.0%	(3/75)
	Aspergillus属	2.7%	(2/75)
	Arthrimum phaeospermum	1.3%	(1/75)
	Curvularia属	1.3%	(1/75)
	Paecilomyces属	1.3%	(1/75)
	Scedosporium属	1.3%	(1/75)
	担糸菌	1.3%	(1/75)
	糸状菌	2.7%	(2/75)
	Yeast	1.3%	(1/75)

表2. 非アスペルギルスによるABPMにおける背景と検査

		スエヒロタケ(15)		スエヒロタケ以外の 非アスペルギルスABPM(60)		p value
		n		n		
性別	男性/女性/不明	15	3/12/0	60	29/30/1	p=0.081
ABPM発症年齢	平均(95%信頼区間)	15	57.6(48.8, 66.4)	58	52.9(49.0, 56.9)	p=0.286
喘息の合併	あり/なし/不明	15	9/6/0	60	45/13/2	p=0.292
喘息発症年齢	平均(95%信頼区間)	6	42.0(9.9, 74.1)	41	40.8(34.5, 47.0)	p=0.926
喘息の治療ステップ	1/2/3/4/不明	15	4/3/0/0/8	60	8/16/14/5/17	p=0.058
血清総IgE	施行/未施行/不明	15	15/0/0	60	58/0/2	
血清総IgE値	平均(95%信頼区間)	15	2644(979, 4309)	58	3044(1788, 4301)	p=0.691
アスペルギルスIgE	施行/未施行/不明	15	13/1/1	60	52/4/4	
アスペルギルスIgE値	クラス0/1/2/3/4/5/6/不明	13	3/1/3/2/2/1/0/1	52	13/6/11/12/4/2/1/3	p=0.964
アスペルギルスIgG	施行/未施行/不明	15	1/12/2	60	10/48/2	
アスペルギルスIgG値		1		10		
沈降抗体	陽性/陰性/±/未施行/不明	15	0/7/0/7/1	60	3/26/1/26/4	p=0.575
皮膚反応	陽性/陰性/未施行	15	5/0/10	60	12/2/46	p=0.964
胸部CT	施行/未施行/不明	15	14/1/0	60	59/0/1	
中枢性気管支拡張	あり/なし/不明	15	12/2/1	60	50/7/3	p=0.806
	上葉/中葉/下葉		8/4/2		34/21/26	p=0.360
粘液栓	あり/なし/不明	15	13/1/1	60	51/6/3	p=0.905
High attenuation mucous	あり/なし/不明	15	10/4/1	60	25/31/4	p=0.135
肺浸潤影	あり/なし/不明	15	13/1/1	60	42/17/1	p=0.178
肺すりガラス影	あり/なし/不明	15	8/6/1	60	25/31/4	p=0.590
Mosaic perfusion	あり/なし/不明	15	0/14/1	60	4/50/6	p=0.680
嚢胞化・線維化	あり/なし/不明	15	0/14/1	60	5/50/5	p=0.552

表3. 非アスペルギルスによるABPMの治療と予後

		n	スエヒロタケ(n=15)	n	スエヒロタケ以外の 非アスペルギルスABPM(n=60)	p value
経口ステロイド薬治療	あり/なし/不明	15	12/3/0	60	39/20/1	p=0.468
初期投与薬剤名	プレドニン/ソルメドロール/不明	12	10/0/2	39	34/2/3	p=0.909
初期投与量(プレドニン換算)	10mg未満	10	0	36	1	p=0.624
	10mg以上20mg未満		3		4	
	20mg以上30mg未満		3		12	
	30mg以上		4		19	
投与期間	半年以内/1年以内/1年以上/不明	12	5/3/3/1	39	6/9/22/2	p=0.114
抗真菌剤使用	あり/なし/不明	15	10/5/0	60	29/29/2	p=0.135
薬剤	イトリコナゾール	11	9	29	27	p=0.387
	ポリコナゾール		2		1	
	フルコナゾール		0		1	
投与期間	半年以内/1年以内/1年以上/不明	10	4/3/3/0	29	10/5/11/3	p=0.738
ゾレア使用	あり/なし/不明	15	0/15/0	60	3/56/1	p=0.874
再燃の有無	あり/なし/不明	15	10/5/0	60	22/36/2	p=0.088

表4. RosenbergのABPA診断基準の該当率

	スエヒロタケ(15)	スエヒロタケ以外の 非アスペルギルスABPM(60)	χ^2 検定
(一次基準)			
①発作性呼吸困難・喘息	60.0% (9/15)	77.6% (45/58)	p=0.167
②末梢血好酸球増多	ND	ND	ND
③アスペルギルス皮膚反応陽性	100.0% (4/4)	85.7% (12/14)	p=0.423
④アスペルギルス沈降抗体陽性	0.0% (0/7)	10.0% (3/30)	p=0.593
⑤血清総IgE高値	73.3% (11/15)	77.6% (45/58)	p=0.728
⑥肺浸潤影	92.9% (13/14)	71.2% (42/59)	p=0.091
⑦中枢性気管支拡張	85.7% (12/14)	87.9% (51/58)	p=0.822
(二次基準)			
①喀痰から真菌が検出	100.0% (15/15)	52.0% (26/50)	p=0.0007
②茶褐色の粘液栓子を隔出した既往	ND	ND	ND
③Arthus(遅延型)皮膚反応	ND	ND	ND

※アンケートの皮膚反応の項目は、即時型か遅延型かの区別はされていなかったため、一次基準③の即時型皮膚反応として照合した。

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))
分担研究報告書

ABPMの原因真菌に関する菌学的及び血清学的解析

研究分担者 亀井 克彦 千葉大学真菌医学研究センター 教授

研究要旨 平成25年度に研究班に属する医療機関で診断したABPM/MIB症例について、原因菌種の検討を行った。その結果、*Aspergillus* spp. が38.1%で最多であったが、第2位は真正担子菌(キノコ)であり、頻度的にも *Aspergillus* spp. と大差なかった(33%)。真正担子菌の菌種別の検討では *Schizophyllum commune* (スエヒロタケ) の例はなく、タマチョレイタケ目及び *S. commune* 以外のハラタケ目のいくつかの菌種であった。一方、同じ時期に日本全国から依頼された菌種のうち気道由来の真正担子菌では *S. commune* が最も多く、タマチョレイタケ目がこれに次いでいた。しかし、いずれにおいても真正担子菌はABPMの主要な原因菌種と考えられ、しかもその分離頻度には *Aspergillus* spp. と大きな差がないことが示唆されたことから、ABPM原因菌としての真正担子菌の臨床的重要性が示された。

A. 研究目的

1) ABPMの原因菌について

ABPMの原因菌として *Aspergillus* spp. が最多であることはさまざまに報告されているが、病態、病像からABPMと考えられるものの、*Aspergillus* spp. 以外が原因菌である症例は決して少なくない。一般的に ABPM の原因菌としては *Aspergillus* spp. に多いのは真正担子菌(とくに *Schizophyllum commune*) と推測されている。しかし、具体的な頻度を含めその実態は全く明らかになっていない。そこで、わが国の症例において原因となる真菌をアスペルギルス以外の菌種を主たる標的として菌種、MIC、phenotypeなどを菌学的観点から検討を行った。

2) 特異抗体の測定が可能である唯一の真正担子菌である *Schizophyllum commune* に対する抗体を測定しデータを提供した。

B. 研究方法

1) 本年度(2014年4月-2015年3月)に本研究班で収集したABPMあるいはMIB(mucoid impaction of bronchi)と思われる疾患の気道由来の検体から菌株を分離培養し、これらを同定した。菌種同定では遺伝子解析を基礎としたが、遺伝子の解析領域は菌種によりデータベースの充実度が異なるため、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、塩基配列の解読結果を用いてGenbankのデータから合致する菌名を検索した。さらに可能な限りその結果をphenotypeと照合し矛盾のないことを確認した。並行して、同時期に全国の医

療施設から同定依頼を目的に送られてきた気道由来の真正担子菌について比較検討した。

2)我々のグループで確立した*S. commune*の特異抗体測定系を用い、glucoamylaseを抗原としてELISA法にて患者血清中の特異的IgG、IgEを測定した。判定方法は健常人血清を測定し、その平均値+2SD以上を陽性、+3SD以上を強陽性とした。

C. 研究結果

1)本研究班参加医療施設を受診し、ABPM/MIB症例と診断された症例のうち、原因菌と思われる気道由来の菌が収集された症例は17例で、菌株数は21株であった。

2)菌種：

・一般菌種では、*Aspergillus* spp. が8株(38.1%)と最多であった。内訳は*A. fumigatus* 4株、*A. niger* 3株(これらのアスペルギルス株のうちそれぞれ1株は*A. fumigatus*と*A. niger*が同一症例から分離)、その他1株であった。それ以外の菌種では*Penicillium* spp. 3株

(contaminationの可能性は否定できず)、またABPMの原因菌として報告が見られている黒色真菌は2株あり、*Curvularia*および*Alternaria*属が各1株。後者では黒色真菌とペニシリウムが同一患者から分離された

・真正担子菌(いわゆるキノコ)は7株(33.3%)認められた。内訳は*Irpex*属(ウスバタケ)、詳細不明の*Polyporus*属、*Perenniporia*(シイサルノコシカケ)、*Trametes*(アラゲカワラタケ)、*Bjerkandera*属(ヤケイロタケ)(以上、タマチョレイタケ目で真正担子菌の71.4%を占めた)、*Laxitextum*属、ハラタケ目)、その他が各1例であった。*S. commune*(スエヒロタケ)の症例は確認されなかった。

これらの真正担子菌についてさらに検討するため、同じ期間(2014.4-2015.3)に当センターに全国の138の医療機関から同定依頼が寄せられた菌株と比較検討した。当研究班に属する医療機関からの検体を除くと、気道由来の真正担子菌は30株であった。その内訳はハラタケ目(Agaricales)に属する*Schizophyllum commune* 18株(60%)が最も多く、ついでPolyporales(タマチョレイタケ目)9株、であり残りの3株はいずれもハラタケ目(Agaricales)Psathyrellaceaeに属する真正担子菌であった(Psathyrellaceae(ナヨタケ科)2株、Cortinariaceae(フウセンタケ科)1株)。なお、いわゆるキノコに属する真菌の中でも子囊菌系は検出されなかった。

*Schizophyllum commune*が分離された症例を担当した医療施設の地域差の観点から見ると、宮城県の1件が見られたもののほかのずれもより南方の地域であり、最南が大分県、最北が埼玉県であった。昨年と同様に、東北地方、北海道から依頼された菌株の中には*S. commune*は1検体も見られなくなった。

D. 考察

ABPMの原因真菌として、*Aspergillus* spp.以外の菌種の中心は真正担子菌(いわゆるキノコ)であると考えられた。研究班所属の医療施設からの分離株を検討すると、全原因菌種の33%あまりを占め、極めて重要な役割を演じていることが明らかであった。しかし、その真正担子菌の内訳は研究班員と、一般医療機関とでは大きく異なり、前者ではタマチョレイタケ目が71.4%あまりを占める一方で、*S. commune*は全く認められなかったのに

対し、一般医療機関では*S. commune* が60%を占めるなど対称的であった。この原因は不明であるが、昨年度の研究結果から*S. commune* が原因となる症例が関東以南に集中していたことから、これら二つのグループにおいて、医療機関の地域差が反映された可能性が考えられる。しかし、いずれのグループでも、タマチョレイタケ目とハラタケ目の担子菌がほぼ独占的に分離されていたことから、これらの2菌種に気道に定着するなどABPMの原因となりやすい性格を有していることが推測される。

真正担子菌には系が医学的な特徴がなくその同定には、ほとんど全例で遺伝子解析が必要であること、また*S. commune* を除くと特異的な血清診断法がないことを考えると、わが国のほとんどの医療機関で真正担子菌によるABPMが看過されている可能性が強く示唆され、今後、その診断法の開発と詳細な疫学データ及びこれらに基づいた治療法の実用化が急務と考えられた。

E. 結論

真正担子菌はABPM/MIBの原因菌としてアスペルギルスに極めて近い頻度を持つ重要な立場にあると考えられその潜在的患者数は看過できないが、その大部分が診断に至っていないものと推測される。今後、これらの*S. commune* 以外の真正担子菌についても簡便なスクリーニング法の開発が求められる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hagiwara D, Suzuki S, Kamei K, Gono 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.
2. Hagiwara D, Takahashi H, Watanabe A, Takahashi-Nakaguchi A, Kawamoto S, Kamei K, Gono T. Whole-Genome Comparison of *Aspergillus fumigatus* Strains Serially Isolated from Patients Infected with Aspergillosis. *J Clin Microbiol.* 52(12):4202-4209, 2014.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Toyotome T, Satoh M, Yahiro M, Watanabe A, Nomura F, Kamei K. Glucoamylase is a major allergen of