

Schizophyllum commune. Clin Exp Allergy.44(3):450-457, 2014.

7. 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.
8. 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.
9. 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.

H. 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

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

研究分担者 松瀬 厚人 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学 教授

研究要旨

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 Rosenberg Paterson 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 年により慢性肺アスペルギルス症(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。9 例の ABPA および CPA 合併症例が登録された。本邦の ABPA の中には、感染病型である CPA を基礎疾患として発症する症例が存在し、そのような症例においては、全身性ステロイド投与に加えて、抗真菌薬や手術等、真菌量を減らす立場からの治療戦略がより重要であると考えられる。

A.研究目的

Aspergillus fumigatus (*Af*)は、環境中に普遍的に存在する真菌であり、人間の体温化でも増殖可能なため、深在性真菌症である感染病型の慢性肺アスペルギルス症(chronic pulmonary aspergillosis: CPA)の原因となる。一方で、*Af* はアレルゲンとしての性質も有しており、アトピー素因を有する宿主においては、アレルギー病型であるアレルギー性気管支肺アスペルギルス症(allergic bronchopulmonary aspergillosis: ABPA)の原因ともなる。ABPA の発症機序や治療方針については未だに不明な点が多く、本研究は、感染病型である CPA とアレルギー病型である ABPA を合併した症例の臨床像を通して、ABPA の病態解明を目指すことを目的

とした。

B.研究方法

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 Rosenberg Paterson 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。

(倫理面への配慮)

本研究は東邦大学医療センター大橋病院倫理委員会の審査が終了している。質問票・症例フォームはそれぞれの施設から送付される時点ですべて匿名化されている。

C.研究結果

9例のABPAおよびCPA合併症例が登録された。全例が男性で、発症時の平均年齢はABPAが53.3歳、CPAが59.8歳であった。1例を除いて喘息が合併しており、喘息の重症度は軽症例が多かった。ステロイド投与前の末梢血好酸球数、血清総IgE値は全例で上昇しており、*Af*特異的IgE抗体は全例陽性、沈降抗体も測定された症例では全例陽性であった。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、半数が*Af*と同定された。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。治療はCPAに対して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い。ABPA再発例はなかったが、CPA再発例が3例認められた。

欧米からの報告では、CPAの肺の基礎疾患としてABPAが重要視されており、肺結核についてABPAが約10%のCPAの肺の基礎疾患になると報告されている。今回の合併例の検討では、ABPAからCPAを発症する症例は少なく、CPA経過中にABPAを発症する症例の方が優勢であった。ABPAの治療の第一選択は全身性ステロイドであるが、CPAの合併のためステロイドの全身投与が躊躇されている症例もある一方で、通常はステロイドの補助薬に位置づけられる抗真菌薬が全例に投与されており、感染病型を合併する症例では通常のABPAとは異なった治療戦略を

立てる必要があるのかもしれない。

本邦のABPAの中には、感染病型であるCPAを基礎疾患として発症する症例が存在し、そのような症例においては、全身性ステロイド投与に加えて、抗真菌薬や手術等、真菌量を減らす立場からの治療戦略がより重要であると考えられる。

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. 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.
2. 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.
3. Matsuse H, Kohno S. Leukotriene receptor antagonists Pranlukast and Montelukast for treating asthma. *Exp Opin Pharmacol* 2014;15:353-363.
4. 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.
5. 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
 6. 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
 7. 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
 8. 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
 9. 松瀬厚人 【総説】真菌と喘息 アレルギー 63: 1115-1118: 2014
 10. 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
 11. 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
 12. 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
 13. 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
 14. 松瀬厚人、河野 茂 今月のテーマ 【アレルギー疾患の实地診療】感染症による喘息増悪への対応 Medical Practice 31: 291-294, 2014
 15. 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实地診療の実際】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
 16. 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
 17. 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
 18. 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
 19. 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
 20. 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
 21. 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

22. 松瀬厚人 【特集】気管支喘息の自然歴とアウトグロウ 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

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

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

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

研究要旨：

背景：アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（ABPA）は、多彩な臨床像を呈し、軽症例から肺の荒廃を来たす症例まで様々な重症度の症例が存在する。

目的：ABPA の多様性を客観的に捉えるためクラスター解析によるフェノタイプ分類を行う。

方法； 2013 年のアレルギー性気管支肺真菌症（ABPM）の全国調査で集積された ABPA 症例のうち、アスペルギルスに対する即時型皮内反応または特異的 IgE 抗体陽性であり、かつアスペルギルスに対するⅢ型アレルギー検査が陽性、あるいは気管支拡張または粘液栓のいずれかを有する症例を ABPA 症例とした。これらの症例に対し、発症年齢、性差、喘息の合併などの計 9 項目を用いて、非階層的クラスター分析を行った。

結果：3 つのクラスターが同定された。クラスター1（n=141）は発症年齢が平均 68 歳と最も高齢で、女性が 63%を占める高齢発症女性優位型であり、喘息合併は 76%と少なかった。クラスター2（n=95）は発症年齢が平均 55 歳、女性が 69%と過半数を占める中年発症女性優位型であり、血清総 IgE 値が他のクラスターに比し低値であった。クラスター3（n=96）は発症年齢が平均 37 歳とさらに若く、男性が 65%を占める若年発症男性優位型であり、再発が 59%と他のクラスターに比し多かった。

考察・ABPA は異なる臨床像・検査所見を呈する 3 つのフェノタイプに分類された。今後はさらにフェノタイプ間の病態・治療反応性・長期予後などの相違を検討し、フェノタイプ分類に基づく治療計画を検討して行く必要がある。

A. 研究目的

背景：アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（ABPA）は、多彩な臨床像を呈し、軽症例から肺の荒廃を来たす症例まで様々な重症度の症例が存在する。近年、気管支喘息がその多様性から一つの疾患ではなく、症候群として検討されることがあるが、本疾患も同様に多様性を有している可能性がある。

目的：今回、我々はその多様性を客観的に捉えるためクラスター解析によるフェノタイプ分類を行った。

B. 研究方法

2013 年に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 施設から集積された ABPM 症例のうち、アスペルギルスに対する I 型アレルギー検査（即時型皮内反応または特異的 IgE 抗体）陽性であり、かつアスペルギルスに対する III 型アレルギー検査（沈降抗体または特異的 IgG）が陽性、あるいは気管支拡張または粘液栓のいずれかを有する

症例（332 症例）を ABPA 症例とした。これらの症例に対し、発症年齢、性差、喘息の合併、総 IgE 値、アスペルギルスに対する沈降抗体/特異的 IgG の有無、気管支拡張/粘液栓の有無、肺浸潤影/すりガラス影の有無、気管支拡張の有無、再発の有無の計 9 項目を用いて、非階層的クラスター解析（K-means 法）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

今回の検討で 3 つのクラスターが同定された（表 1）。クラスター1（n=141）は発症年齢が平均 68 歳と最も高齢で、女性が 63%を占める高齢発症女性優位型であった。クラスター1 では喘息合併は 76%と少なかった。

クラスター2（n=95）は発症年齢が平均 55 歳、女性が 69%と大半を占める中年発症女性優位型であり、血清総 IgE 値が他のクラスターに比し低値（中央値 420 IU/ml）であるという特徴を有していた。クラスター3（n=96）は発症年齢が平均 37 歳とさらに若く、男性が 65%と過半数を占める若年発症男性優位型であり、再発が 59%と他のクラスターに比し多かった。

D. 考察

本検討で 3 つのクラスターが同定され、各々が発症年齢、男女比、IgE により特徴づけられるという興味深い結果が得られた（図 1）。昨年の本研究班の検討では本邦の ABPA 症例は、各国からの報告に比し、高齢発症であったが、本検討により本邦の ABPA 症例にも、今までの他国の報告とほぼ同様の発症年齢の一群（クラスター3）が存在することが判明した。一方、クラスター1, 2 の症例は従来の報告にない、臨床像を呈しており、従来の診断基準では診断し得ない一群である可能性、または

本邦独自の臨床像を呈する一群である可能性も示唆された。

E. 結論

ABPA は異なる臨床像・検査所見を呈する 3 つのフェノタイプに分類された。今後はさらにフェノタイプ間の病態・治療反応性・長期予後などの相違を検討し、フェノタイプ分類に基づく治療計画を検討して行く必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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）
2. 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）
3. 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）

4. 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)
5. 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)
2. 学会発表
 1. 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)
 2. 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)
 3. 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)
 4. 壺井貴朗, 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 212 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)
5. 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)
6. 滝口寛人, 端山直樹, 小熊 剛, 佐藤雅子, 田中 淳, 堀尾幸弘, 友松裕美, 友松克允, 新美京子, 中川知己, 増田良太, 青木琢也, 浦野哲哉, 岩崎正之, 阿部 直, 浅野浩一郎 肺癌患者における気管支鏡関連肺炎の検討, 第 54 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. 友松裕美, 佐藤雅子, 田中 淳, 堀尾幸弘, 滝口寛人, 友松克允, 新美京子, 端山直樹, 小熊 剛, 青木琢也, 浦野哲哉, 阿部 直, 浅野浩一郎, 当院で経験した若年性肺癌の検討. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2013. /国内学会 (一般演題)
8. 佐藤雅子, 新美京子, 小熊 剛, 田中 淳, 堀尾幸弘, 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, 頸部静脈内血栓症を合併した肺癌患者 5 例の臨床的検討, 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2013. /国内学会 (一般演題)
9. 堀尾幸弘, 小熊 剛, 友松裕美, 友松克允, 新美京子, 佐藤雅子, 田中淳, 滝口寛人, 端山直樹, 青木琢也, 浦野哲哉, 阿部 直, 浅野浩一郎, 当院で経験した気腫合併間質性肺炎の急性増悪例の検討, 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2013. /国内学会 (一般演題)
10. 小熊 剛, 堀尾幸弘, 佐藤雅子, 田

中 淳，滝口寛人，友松裕美，友松克允，新美京子，端山直樹，三上礼子，青木琢也，浦野哲哉，佐藤慎二，鈴木康夫，阿部 直，浅野浩一郎、MPO-ANCA 陽性肺疾患の CT 所見の経時変化，東京，2013。/国内学会（一般演題）

11. 端山直樹，滝口寛人，佐藤雅子，田中 淳，堀尾幸弘，友松裕美，友松克允，新美京子，小熊 剛，青木琢也，浦野哲哉，阿部 直，浅野浩一郎、がん性胸膜炎胸膜癒着術に伴う全身性炎症の評価、東京，2013。/国内学会（一般演題）

12. 田中 淳，友松克允，端山直樹，佐藤雅子，堀尾幸弘，滝口寛人，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、シスプラチン肺癌化学療法後に塩類喪失性腎症による低Na血症をきたした3例、東京，2013。/国内学会（一般演題）

13. 友松克允，端山直樹，田中 淳，佐藤雅子，堀尾幸弘，滝口寛人，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、肺癌化学療法におけるシスプラチン投与後の低ナトリウム血症の検討、東京，2013。/国内学会（一般演題）

14. 新美京子，佐藤雅子，田中 淳，堀尾幸弘，滝口寛人，友松裕美，友松克允，端山直樹，小熊 剛，青木琢也，浦野哲哉，阿部 直，浅野浩一郎、静脈血栓症を合併した EML4-ALK 融合遺伝子肺癌5例の臨床的検討、東京，2013。/国内学会（一般演題）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

表1 各クラスターの背景因子・検査所見

Cluster	1	2	3
n	141	95	96
年齢(登録時)*	72 ± 8	61 ± 10	48 ± 12
発症時年齢*	60 ± 8	55 ± 11	37 ± 10
性別(女性 (%))***	68 (53)	65 (69)	33 (35)
喘息(%)**	107 (76)	84 (88)	85 (89)
喘息治療			
STEP1	17 (24)	15 (22)	17 (24)
STEP2	34 (29)	19 (28)	18 (29)
STEP3	27 (31)	20 (29)	22 (31)
STEP4	9 (10)	15 (22)	15 (21)
血清学的検査			
総IgE**	2675	420	4695
median (range)	(385-71499)	(4-1760)	(767-80093)
log 総IgE*	8.1 ± 1.0	5.8 ± 1.2	8.5 ± 1.0
沈降抗体/IgG	67 (66)	50 (80)	67 (88)
画像検査			
浸潤影/すりガラス影	127 (91)	80 (84)	86 (91)
粘着性	108 (86)	79 (84)	65 (87)
気管支拡張	111 (79)	83 (87)	84 (88)
HAM	54 (43)	46 (43)	29 (38)
再発(%)**	54 (43)	46 (43)	55 (58)

Mean ± SD

*P<0.05, compared by One-way ANOVA, **P<0.05, compared by Kruskal-Wallis, and ***P<0.05, compared by Chi-square test

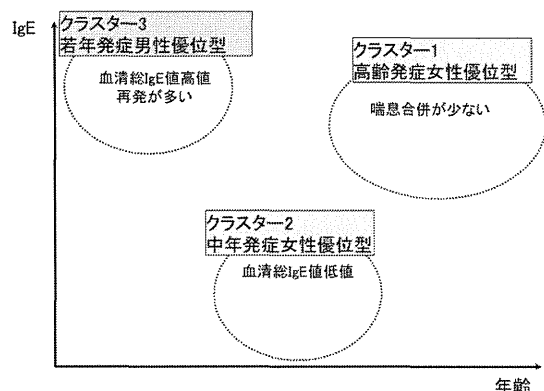


図1 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症のフェノタイプ

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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

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

研究分担者 今野 哲 北海道大学病院内科 I 講師
研究協力者 鈴木 雅 北海道大学病院内科 I 助教

研究要旨

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、登録時の吸入抗原に対する特異的 IgE 抗体価と各臨床指標と比較を検討した。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 (感作陽性) であったが、登録時の呼吸機能、気道可逆性、CT 肺気腫スコア、QOL とは関連せず、フォローアップ期間中の 1 秒量経年変化量や増悪頻度とも関連を認めなかった。一方で、真菌抗原に感作陽性であった COPD 患者は有意に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。真菌抗原感作陽性の COPD 患者は、気道可逆性が乏しく比較的軽症の気道病変優位な COPD の表現型を呈する可能性が示唆された。

A. 研究目的

アレルギー素因は COPD 患者において増悪のリスクと関連することが報告されている。本研究では、5 年間の前向き観察研究において、アレルギー感作と COPD 患者の臨床的特徴および臨床経過との関連について検討することを目的とする。

B. 研究方法

北海道 COPD コホート研究に登録された COPD 患者 268 名 (GOLD 1 : 26%、GOLD 2 : 45%、GOLD 3 : 24%、GOLD 4 : 5%) 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。なお、気管支喘息を合併してい

る患者は除外されている。
(倫理面への配慮)

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。

C. 研究結果

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(感作陽性)であった。何らかの吸入抗原感作陽性であることは、登録時の呼吸機能(気管支拡張薬吸入後の対予測1秒量)、気道可逆性、CT肺気腫スコア、QOL(SGRQ score)とは関連せず、フォローアップ期間中の1秒量経年変化量や増悪頻度とも関連を認めなかった。一方で、真菌抗原に感作陽性であったCOPD患者は有意に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。真菌抗原感作陽性のCOPD患者は、気道可逆性が乏しく比較的軽症の気道病変優位なCOPDの表現型を呈する可能性が示唆された。本検討では気管支喘息患者は除かれており、我々の喘息患者における解析結果(軽症～中等症の喘息患者において、真菌抗原感作陽性は呼吸機能低下と関連する)と異なるものであり、両疾患に対する真菌抗原感作の影響が同一ではないと考えられる。

D. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.

2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
2. 学会発表
1. 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)
 2. 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)
 3. 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)
 4. 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)
 5. 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)
 6. 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 Respiriology. 2014年11月、バリ (インドネシア)
- E. 知的財産権の出願・登録状況**
(予定を含む。)
1. 特許取得
記載すべきことなし。
 2. 実用新案登録
記載すべきことなし。
 3. その他
記載すべきことなし。

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

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	福永興壺	慶應義塾大学医学部呼吸器内科	講師
研究協力者	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
	鈴木雄介	慶應義塾大学医学部呼吸器内科	特任講師

研究要旨

真菌抗原感作が成人重症気管支喘息のコントロールに与える影響を検討した。2010年4月-2012年12月に当院と関連施設の重症喘息コホート研究に登録した患者のうちGINAのstep4, 5相当の治療を必要とする146人を対象に真菌抗原(アスペルギルス, アルテルナリア, クラドスポリウム, ペニシリウム, トリコフィトン, スエヒロタケ) 特異的IgEと臨床像の関連を解析した。真菌抗原感作陽性者は37人で, 特にアスペルギルス(22人), トリコフィトン(19人)が多かった。非真菌抗原(ダニ, イヌ, ネコ, ゴキブリ, ユスリカ, ガ)に真菌抗原の感作を合併した群(31人)は非真菌抗原のみに感作された群(50人)よりもACTスコアが低値で経口ステロイドの内服が必要な方が多く, FeNOが高値であった。また感作陽性の真菌種数の増加に伴いACTスコアが低下した。以上から成人重症喘息において非真菌抗原感作に複数の真菌抗原感作が合併することで喘息コントロールが不良となると考えられた。

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。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り (Neukirch C. J Allergy Clin Immunol 1999. Zureilk M. BMJ 2003), 真菌感作を有する気管支喘息の病態解明と適切な治療介入の追求が必要とされている。実際に, 真菌感作を有する重症喘

息のコントロール改善に経口抗真菌薬が有用であるという報告もなされている (Denis O. Immunology 2007)。しかし一方で, 重症喘息と真菌抗原感作との関連は非特異的なアトピー体質における附帯現象を観察しているにすぎないという報告もあり (Woodcock A. Thorax 2007), 真菌抗原感作を有する重症喘息の十分な実態把握と適切な治療方法の確立はなされていないのが

現状である。

そこで我々は真菌抗原に対する感作の有無が気管支喘息の重症化やコントロールに与える影響を調べることを目的に検討を行った。

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GINA step4, 5の146人を対象に真菌抗原 (アスペルギルス, アルテルナリア, クラドスポリウム, ペニシリウム, トリコフィトン, スエヒロタケ), および非真菌抗原 (ダニ, イヌ, ネコ, ゴキブリ, ユスリカ, ガ) に対する感作の有無と臨床像との関連を解析した。血清中の抗原特異的IgE-RASTのクラス2以上を感作陽性と定義した。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。

多群間の比較には一元配置分散分析を用い, p値はBonferroni法で算出した。

(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。患者情報や検体は暗号化し, 外部には漏れない工夫をしており, 十分に個人情報保護に努める。患者へは説明の上で, 文書同意を得ている。

C. 研究結果

対象146人のうち, 真菌抗原に感作を有する者は37人であり25%に上った (表1)。特にアスペルギルス (22人, 15%), トリコフィトン (19人, 13%) が多か

った (表2)。非真菌抗原に感作を有する者は81人 (55%) であり, うち31人が真菌抗原との重複感作を有した。

真菌抗原・非真菌抗原各々に対する感作の有無別で対象を4群に分け, 群間の比較を行った。非真菌抗原と真菌抗原両方に感作を有する群は真菌抗原感作のみを有する群と比較し, 有意にACTスコアが低値 (16.8 vs 23.2) で呼気中一酸化窒素濃度が高値 (71.4 vs 19.3) であった (表3)。

さらに何らかの抗原への特異的感作を有する喘息患者において感作陽性の真菌菌種数とACTおよびAQLQのスコアとを比較したところ, 感作陽性真菌菌種数が増加するに従ってACTが有意に低下し, AQLQも低下傾向がみられた (図1)。

以上から非真菌抗原感作に複数の真菌抗原感作が合併することで喘息コントロールが不良となる可能性が考えられた。

表1. 抗原種別感作陽性率

真菌 (6菌種合計)	25% (37人)
ハウスダスト	50% (73人)
イヌ	14% (21人)
ネコ	15% (22人)
ゴキブリ	12% (18人)
ユスリカ	14% (21人)
ガ	26% (38人)

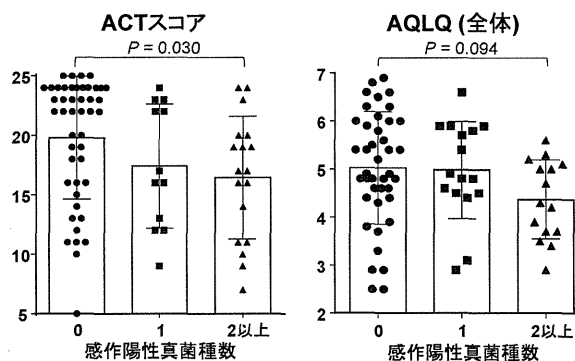
表2. 真菌種別の感作陽性率

アスペルギルス	15% (22人)
トリコフィトン	13% (19人)
ペニシリウム	11% (16人)
アルテルナリア	4.1% (6人)
クラドスポリウム	4.1% (6人)
スエヒロタケ	3.4% (5人)

表 3. 真菌・非真菌感作の有無別にみた臨床像

真菌への感作 非真菌への感作 N	なし		あり		P 値	
	なし 59	あり 41	なし 6	あり 50		
性別(男性) [%]		41	50	46	58	0.475
年齢 [歳]	65.1 ± 12.3	64.0 ± 7.5	56.7 ± 16.0	54.4 ± 14.3		0.004
発症年齢 [歳]	43.1 ± 20.0	31.8 ± 23.3	26.7 ± 23.2	23.8 ± 21.5		0.001
16歳未満発症者 [%]	12	33	42	48		0.001
BMI [kg/m ²]	23.8 ± 4.9	24.0 ± 2.7	24.5 ± 4.6	24.7 ± 4.8		1.000
Brinkman指数	213 ± 422	415 ± 648	120 ± 236	233 ± 406		0.435
アスピリン喘息 [%]	20	0	20	6		0.208
AQLQ	4.50 ± 1.27	5.12 ± 0.61	5.02 ± 1.17	4.58 ± 1.01		0.210
ACTスコア	18.9 ± 4.5	23.2 ± 1.2	19.8 ± 5.2	16.8 ± 5.1		0.023
ACTスコア20未満 [%]	46	0	38	67		0.010
好酸球 [%]	6.96 ± 7.31	12.1 ± 10.6	6.28 ± 6.5	6.0 ± 6.7		0.432
総IgE [U/ml]	260 ± 319	551 ± 690	994 ± 3097	1177 ± 1549		0.232
血清ペリオオステン [ng/ml]	83.7 ± 35.1	83.5 ± 35.2	78.8 ± 36.8	80.0 ± 58.5		1.000
%VC [%]	92.8 ± 18.5	100 ± 9.2	91.8 ± 20.6	88.5 ± 16.0		1.000
FEV ₁ [%]	66.3 ± 15.5	70.7 ± 3.2	63.8 ± 15.3	64.9 ± 12.9		1.000
FENO [ppb]	51.3 ± 60.4	19.3 ± 4.4	40.4 ± 35.8	71.4 ± 55.2		0.042
経口ステロイド処方 [%]	56	20	23	50		0.006
経口ステロイド量 [mg/day]	3.9 ± 5.3	1.6 ± 3.6	1.3 ± 3.6	4.1 ± 7.0		0.104
LABA処方 [%]	92	67	80	87		0.190
LTRA処方 [%]	80	83	88	84		0.735
テオフィリン処方 [%]	64	50	51	55		0.529
LAMA処方 [%]	12	67	27	32		0.201
オマリズマブ処方 [%]	12	17	14	13		0.976

図 1. 感作陽性真菌菌種数と ACT, AQLQ のスコア



D. 研究発表

1. 論文発表

1. 福永興壺. アレルギーの発症と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.
2. 福永興壺 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.

3. 福永興壺 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. 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.
2. 正木克宜, 福永興壺, 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
3. 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 Academy of Allergy, Asthma & Immunology 2015 Annual Meeting. 2015 年 2 月. ヒューストン (米国)

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
T Ueda, K Fukunaga, H Seki, J Miyata, M Arita, T Miyasho, T Obata, <u>K Asano</u> , 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
K. Masaki, Y. Suzuki, S. Kagawa, M. Kodama, H. Kabata, J. Miyata, K. Tanaka, <u>K. Fukunaga</u> , K. Sayama, <u>T. Oguma</u> , T. Kimura, M. Amagai, T. Betsuyaku, and <u>K. Asano</u> .	Dual role of interleukin-23 in epicutaneously-sensitized asthma in mice.	Allergol Int	63 Suppl 1	13-22	2014
T. Shirai, T. Kawayama, H. Nagase, H. Inoue, S. Sato, <u>K. Asano</u> , 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.
H. Takiguchi, K. Niimi, H. Tomomatsu, K. Tomomatsu, N. Hayama, <u>T. Oguma</u> , T. Aoki, T. Urano, S. Asai, H. Miyachi, T. Abe, <u>K. Asano</u> .	Preoperative spirometry and perioperative drug therapy in patients with obstructive pulmonary dysfunction.	Tokai J Clin Exp Med	39	151-157	2014.
M. Matsusaka, H. Kabata, <u>K. Fukunaga</u> , Y. Suzuki, K. Masaki, T. Mochimaru, F. Sakamaki, Y. Oyamada, T. Inoue, <u>T. Oguma</u> , K. Sayama, H. Koh, M. Nakamura, A. Umeda, J. Ono, S. Ohta, K. Izuhara, <u>K. Asano</u> , T. Betsuyaku.	Phenotype of asthma related with high serum periostin levels.	Allergol Int	64(2)	175-180	2015.
T. Nagaoka, N. Kobayashi, M. Kurahashi, T. Oguma, T. Aoki, T. Urano, C. Tsuji, <u>K. Asano</u> , 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)			
R. Ogawa, Y. Suzuki, S. Kagawa, K. Masaki, K. Fukunaga, A. Yoshimura, S. Fujishima, T. Terashima, T. Betsuyaku, and <u>K. Asano</u> .	Distinct effects of endogenous interleukin-23 on eosinophilic airway inflammation in response to different antigens.	Allergol Int (in press)			
H. Kabata, K. Moro, S. Koyasu, and <u>K. Asano</u> .	Group 2 innate lymphoid cells and asthma.	Allergol Int (in press)			
Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Higaki T, Haruna T, Matsushita O, Noda Y, Makiyama S, Kanai K, Noyama Y, <u>Taniguchi M</u> , Nishizaki K.	Cellular responses to Staphylococcus aureus alpha-toxin in chronic rhinosinusitis with nasal polyps.	Allergology International	63(4)	563-573	2014
<u>T Shimoda</u> , 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	2	727-732	2014
Hagiwara D, Suzuki S, <u>Kamei K</u> , 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
Hagiwara D, Takahashi H, Watanabe A, Takahashi-Nakaguchi A, Kawamoto S, <u>Kamei K</u> , Gono T	Whole-Genome Comparison of Aspergillus fumigatus Strains Serially Isolated from Patients Infected with Aspergillosis	J Clin Microbiol	52(12)	4202-4209	2014
Wang DN, Toyotome T, Muraosa Y, Watanabe A, Wuren T, Bunsupa S, Aoyagi K, Yamazaki M, Takino M, <u>Kamei K</u>	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

Wuren T, Toyotome T, Yamaguchi M, Takahashi-Nakaguchi A, Muraosa Y, Yahiro M, Wang DN, Watanabe A, Taguchi H, <u>Kamei K</u>	Effect of Serum Components on Biofilm Formation by <i>Aspergillus fumigatus</i> and Other <i>Aspergillus</i> Species	Jpn J Infect Dis	67(3)	172-179	2014
Kikuchi K, Watanabe A, Ito J, Oku Y, Wuren T, Taguchi H, Yarita K, Muraosa Y, Yahiro M, Yaguchi T, <u>Kamei K</u>	Antifungal susceptibility of <i>Aspergillus fumigatus</i> clinical isolates collected from various areas in Japan	J Infect Chemother	20(5)	336-338	2014
Toyotome T, Satoh M, Yahiro M, Watanabe A, Nomura F, <u>Kamei K</u>	Glucosylase is a major allergen of <i>Schizophyllum commune</i>	Clin Exp Allergy	44(3)	450-457	2014
Tamiya H, Ochiai E, Kikuchi K, Yahiro M, Toyotome T, Watanabe A, Yaguchi T, <u>Kamei K</u>	Secondary metabolite profiles and antifungal drug susceptibility of <i>Aspergillus fumigatus</i> and closely related species, <i>A. lentulus</i> , <i>A. udagawae</i> , and <i>A. viridinutans</i>	J Infect Chemother	21(5)	385-391	2015
Takahashi-Nakaguchi A, Muraosa Y, Hagiwara D, Sakai K, Toyotome T, Watanabe A, Kawamoto S, <u>Kamei K</u> , Gono T, Takahashi H	Genome sequence comparison of <i>Aspergillus fumigatus</i> strains isolated from patients with pulmonary aspergilloma and chronic necrotizing pulmonary aspergillosis	Med Mycol	53(4)	353-360	2015
Yamamoto Y, Ohmichi M, Watanabe A, Niki Y, Aoki N, Kawai S, Chida K, Mikasa K, Seki M, Ishida T, Kadota J, <u>Matsuse H</u> , Fujita J, Kohno S.	A study of the management of acute respiratory tract infection in adults	Japanese Journal of antibiotics	67	223-232	2014
Fukahori S, <u>Matsuse H</u> , Tsuchida T, Kawano T, Fukushima C, Kohno S.	Clearance of <i>Aspergillus fumigatus</i> is impaired in airways with an allergic inflammation	Ann Allergy Asthma Immunol	113	180-186	2014
<u>Matsuse H</u> , Kohno S.	Leukotriene receptor antagonists Pranlukast and Montelukast for treating asthma	Exp Opin Pharmaco	15	353-363	2014
Kawano T, <u>Matsuse H</u> , 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	20	297-302	2014
<u>Oguma T</u> , Takiguchi H, Niimi K, Tomomatsu H, <u>Tomomatsu K</u> , 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
Shimizu K, Makita H, Hasegawa M, Kimura H, Fuke S, Nagai K, Yoshida T, <u>Suzuki M</u> , <u>Konno S</u> , Ito YM, Nishimura M.	Regional bronchodilator response assessed by computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease.	Eur J Radiol	in press		2015
<u>Suzuki M</u> , Makita H, Östling J, Thomsen LH, <u>Konno S</u> , 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	11 (10)	1511-1519	2014
Taniguchi N, <u>Konno S</u> , 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	113 (1)	31-36	2014

<u>Konno S</u> , 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	24 (5)	246-255	2014
Kambara K, Shimizu K, Makita H, Hasegawa M, Nagai K, <u>Konno S</u> , Nishimura M.	Effect of lung volume on airway luminal area assessed by computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease.	PLoS One	9 (2)	e90040	2014
<u>Suzuki M</u> , Makita H, Ito YM, Nagai K, <u>Konno S</u> , Nishimura M; Hokkaido COPD Cohort Study Investigators.	Clinical features and determinants of COPD exacerbation in the Hokkaido COPD cohort study.	Eur Respir J	43 (5)	1289-1297	2014
Tanaka K, Kamiishi N, Miyata J, Kabata H, Masaki K, Ogura-Tomomatsu H, Tomomatsu K, Suzuki Y, <u>Fukunaga K</u> , Sayama K, Betsuyaku T, <u>Asano K</u> .	Determinants of Long-Term Persistence with Tiotropium Bromide for Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	COPD	Epub ahead of print]		2014
Ishii K, Takeuchi H, <u>Fukunaga K</u> , Hirano Y, Suda K, Hagiwara T, Miyasho T, Yamada S, Nakamura R, Takahashi T, Wada N, Kawakubo H, Saikawa Y, Omori T, Betsuyaku T, Ichihara A, Kitagawa Y.	Attenuation of lipopolysaccharide-induced acute lung injury after (pro)renin receptor blockade.	Exp Lung Res	41(4)	199	2015

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
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」	気管支喘息 呼吸と循環	62(4)	301-306	2014
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
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
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	63(9)	1241-1249	2014
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	34(3)	16	2014
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	4(2)	458-466	2014
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	23(1)	12-15	2014
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)ー喘息とアレルギー性気管支肺アスペルギルス症ー	ALLAZiN	Summer		2014
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	62(1)	53-61	2014
谷口正実、関谷潔史	気管支喘息	調剤と情報	20(11)	82-87	2014
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
下田照文、岸川禮子	気管支喘息と咳喘息の識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	68	597-605	2014
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
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
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
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ー「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
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
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
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
松瀬厚人	【総説】真菌と喘息	アレルギー	63	1115-1118	2014
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
松瀬厚人	特集【喘息診療最前線】真菌と重症喘息	Mebio	31	74-80	2014
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