

研修医のための教育講座

気管支喘息 最近の話題

中島宏和 東田有智

近畿大学医学部内科学教室 (呼吸器・アレルギー内科部門)

はじめに

気管支喘息 (以下, 喘息) は気道炎症をベースにした慢性炎症性疾患と考えられている。成人喘息の診断の目安¹として, 1. 発作性の呼吸困難, 喘鳴, 咳の反復, 2. 可逆性の気流制限 (ピークフロー値, 以下 PEF 変動率が20%以上, β_2 刺激薬吸入で12% かつ200 ml 以上の FEV₁ 改善, 3. 気道過敏性亢進, 4. アトピー素因, 環境抗原に対する IgE 抗体陽性, 5. 気道炎症 (喀痰好酸球の増多, 呼気一酸化窒素濃度の上昇, 6. 他の心肺疾患の除外, があげられている。

本稿では, 2009年に改訂された日本アレルギー学会による喘息の診断と治療のためのガイドラインを紹介し, さらに最近話題になっている重症喘息に対する抗 IgE 療法と, 鼻炎合併喘息について紹介したい。

最新の喘息診断と治療のためのガイドラインの紹介¹

1. 喘息における気道炎症の機序

喘息の原因は慢性的な「気道炎症」である。これにより気道過敏性が生じ, アレルゲン暴露やウイルス感染などにより気道閉塞症状が生じ, 喘息症状を発現する。これらが慢性的に経過すると, 図1²に示すような気道リモデリングを生じて, 喘息が難治化するが, 気道リモデリングの病態とは, (1)気道上皮化生・剥離, (2)平滑筋層の肥厚, (3)杯細胞化生・過形成, (4)粘液腺の増加, (5)気管支粘膜基底膜部の硝子様肥厚, のことである。

2. 喘息の重症度分類法

表1に喘息の重症度分類法を示すが, 症状により, 軽症間欠型から重症持続型まで分類されている。未治療患者においては, 表2に示したような症状を目安にして治療ステップを選択する。つまり, 軽症間欠型相当の症状であれば治療ステップ1, 軽症持続型相当の症状であれば治療ステップ2…というよう

に決定する。初診時にすでに長期管理薬を用いられている場合は, 現在の治療ステップ下で認められる症状から重症度を判定する (表3)。喘息症状がコントロールされたら治療のステップダウンを試み, そのステップで喘息のコントロールが維持できれば, その患者は新しい治療のステップによって重症度分類がなされる。2009年度版では, 「現在の治療における患者の症状」にステップ分類は行わず, 「コントロールされた状態」~「重症持続型相当」という名称のみになったことと, 「コントロールされた状態」が追加されたことが改訂前の2007年度版と異なる。現在治療中の患者であれば, 表4に示したコントロール状態の評価を参考にして, コントロール良好なら現在の治療の継続, または良好な状態が3~6ヶ月持続していればステップダウンを考慮する。コントロール不十分なら, 現行の治療ステップを1段階アッ

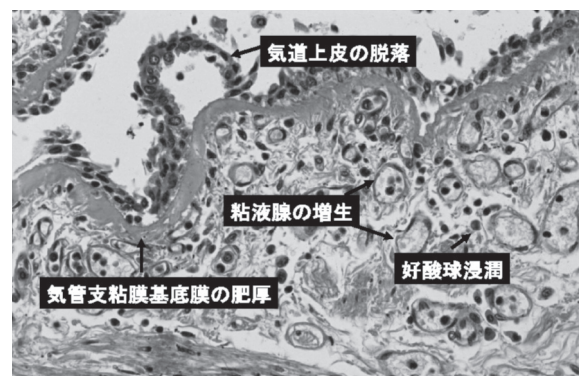


図1 気道リモデリングの病理像
この図は, ステロイド依存性喘息症例の剖検肺である。直接死因は喘息死ではなかったが, 図に示すような気道リモデリングの特徴を発現していた。
本症例は, プレドニゾロン10 mg/日前後を毎日服用していた若年女性であったが, それでも喘息発作を繰り返していたような重症喘息症例で, ステロイドを常用していたにもかかわらず気管支内の好酸球浸潤を認めた。さらに, 気管支粘膜の基底膜が異常に肥厚していた。

表1 治療前の臨床所見による喘息重症度の分類

重症度*1		軽症間欠型	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型
	頻度	週1回未満	週1回以上だが毎日ではない	毎日	毎日
喘息症状の特徴	強度	症状は軽度で短い	月1回以上日常生活や睡眠が妨げられる	週1回以上日常生活や睡眠が妨げられる	日常生活に制限
	夜間症状	月に2回未満	月2回以上	週1回以上	しばしば
PEF FEV ₁ *2	%FEV ₁ , %PEF	80%以上	80%以上	60%以上80%未満	60%未満
	変動	20%未満	20~30%	30%を超える	30%を超える

*1 いずれか1つが認められればその重症度と判断する。

*2 症状からの判断は重症例や長期罹患例で重症度を過小評価する場合がある。呼吸機能は気道閉塞の程度を客観的に示し、その変動は気道過敏性と関連する。

%FEV₁=(FEV₁測定値/FEV₁予測値)×100, %PEF=(PEF測定値/PEF予測値または自己最良値)×100

表2 未治療患者の症状と目安となる治療ステップ

	治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3	治療ステップ4
	(軽症間欠型相当)	(軽症持続型相当)	(中等症持続型相当)	(重症持続型相当)
対象となる症状	<ul style="list-style-type: none"> ・症状が週1回未満 ・症状は軽度で短い ・夜間症状は月に2回未満 	<ul style="list-style-type: none"> ・症状が週1回以上、しかし毎日ではない ・月1回以上日常生活や睡眠が妨げられる ・夜間症状は月2回以上 	<ul style="list-style-type: none"> ・症状が毎日ある ・短時間作用性吸入β₂刺激薬がほぼ毎日必要 ・週1回以上日常生活や睡眠が妨げられる ・夜間症状が週1回以上 	<ul style="list-style-type: none"> ・治療下でもしばしば増悪 ・症状が毎日ある ・日常生活が制限される ・夜間症状がしばしば

プ、コントロール不良なら現行の治療ステップを2段階アップする。

3. 喘息の治療

表5に気管支喘息の重症度別治療内容を示す。軽症間欠型にはこの表の治療ステップ1に相当する治療が推奨され、重症持続型にはこの表の治療ステップ4に相当する治療が推奨されている。治療ステップ4では、抗IgE療法(後述)も推奨されるようになった。

気管支喘息の治療の基本は抗炎症療法であり、その第1選択薬として早期導入すべきなのは吸入ステロイド薬(inhaled corticosteroid; ICS)である。これは、気道炎症および気道上皮の修復やリモデリングの予防、改善の可能性を秘めている。ステロイド薬の効果発現機序として、(1)炎症細胞の気道への浸潤および活性化の抑制、(2)血管透過性の抑制、(3)気道分泌の抑制、(4)サイトカイン産生抑制、(5)気道過敏性の抑制、(6)β₂刺激薬の作用の促進などが考えられている。

自覚症状の改善目的には、β₂刺激薬が重要である。β₂刺激薬の効果発現機序として、(1)気道平滑筋

の拡張、(2)繊毛運動の増強、(3)肥満細胞や好塩基球からの化学伝達物質の遊離抑制、(4)コリン作動性神経の抑制、(5)血管透過性の抑制、(6)気道上皮細胞からの拡張因子の遊離促進、(7)肺内細胞や浸潤細胞の活性化の抑制、(8)ステロイドの作用を増強する、などが上げられる。β₂刺激薬には、現在までのところエビデンスとして認められた抗炎症作用は認められていないため、喘息を治療するにあたり、β₂刺激薬の単独投与は行ってはいけないことになっている。必ず、ICSやロイコトリエン受容体拮抗薬(leukotriene receptor antagonist; LTRA)、テオフィリンなどの抗炎症作用のある薬剤と併用してはいけない。

ICSと長時間作用性β₂刺激薬(long acting β₂ agonist; LABA)の配合剤は、ICSとLABAを個々に吸入するより有効性が高い事が示されており、我が国では現在、フルチカゾン/サルメテロール(アドエア®)、ブデソニド/ホルモテロール(シムビコート®)の2つが処方可能である。配合剤の利点は、吸入操作が減少しアドヒアランスが良くなる点、LABAの単独使用を防ぐ事ができる点などがあ

表3 現在の治療を考慮した喘息重症度分類 (成人)

現在の治療に置ける患者の症状	現在の治療ステップ			
	ステップ1	ステップ2	ステップ3	ステップ4
コントロールされた状態 ●症状を認めない ●夜間症状を認めない	軽症間欠型	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型
軽症間欠型相当 ●症状が週1回未満 ●症状は軽度で短い ●夜間症状は月に2回未満	軽症間欠型	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型
軽症持続型相当 ●症状は週1回以上、しかし毎日ではない ●月1回以上日常生活や睡眠が妨げられる ●夜間症状が月2回以上	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型	重症持続型
中等症持続型相当 ●症状が毎日ある ●短時間作用性吸入β2刺激薬がほとんど毎日必要 ●週一回以上日常生活や睡眠が妨げられる ●夜間症状が週1回以上	中等症持続型	重症持続型	重症持続型	最重症持続型
重症持続型相当 ●治療下でもしばしば増悪 ●症状が毎日ある ●日常生活が制限される ●夜間症状がしばしば	重症持続型	重症持続型	重症持続型	最重症持続型

表4 コントロール状態の評価

	コントロール良好 (すべての項目が該当)	コントロール不十分 (いずれかの項目が該当)	コントロール不良
喘息症状 (日中および夜間)	なし	週1回以上	
発作治療薬の使用	なし	週1回以上	コントロール不十分 項目が3つ以上 当てはまる
運動を含む活動制限	なし	あり	
呼吸機能 (FEV ₁ および PEF)	正常範囲内	予測値あるいは 自己最高値の80%未満	
PEFの日(週)内変動	20%未満	20%以上	
増悪	なし	年に1回以上	月に1回以上*

*増悪が月に1回以上あれば他の項目が該当しなくてもコントロール不良と評価する
コントロール不十分なら、現行の治療ステップを1段階アップ、
コントロール不良なら現行の治療ステップを2段階アップする。

る³。最近の研究⁴で、ブデソニド/ホルモテロールの長期投与(52週間)での忍容性と安全性に問題が無く、肺機能と喘息症状の改善が52週間にわたって維持された事が報告されているが、LABAを終了してICSのみにするタイミングなどはまだ完全なコンセンサスは無く、さらに配合剤の長期投与に対する反対論も一部あり、今後の研究結果が待たれる。

喘息の炎症反応は、dual pathway といって、ステロイドにより抑制される炎症経路と、ステロイドで

は効果の無い炎症経路があり、後述する Cysteinyl leukotriene (CysLT) の産生・作用はステロイドでは効果が無い場合が見られる。このため、ICSにLTRAを併用し、異なる経路の炎症を阻害することは意義のあることである。

最近の話題

1. アレルギー性鼻炎合併喘息, one airway, one disease

表5 2009年の改訂版；喘息治療ステップ

		治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3	治療ステップ4
		吸入ステロイド薬 (低用量)	吸入ステロイド薬 (低～中用量)	吸入ステロイド薬 (中～高用量)	吸入ステロイド薬 (高用量)
長期管理薬	基本治療	上記が使用できない場合 以下のいずれかを用いる	上記で不十分な場合に以 下いずれか一剤を併用 LABA (配合剤の使用可) LTRA	上記に下記いずれか1 剤,あるいは複数を併用 LABA (配合剤の使用可) LTRA	上記に下記の複数を併用 LABA (配合剤の使用可) LTRA
		LTRA	テオフィリン徐放製剤 (症状が稀であれば必要 なし)	テオフィリン徐放製剤	テオフィリン徐放製剤
	追加治療	LTRA以外の 抗アレルギー薬	LTRA以外の 抗アレルギー薬	LTRA以外の 抗アレルギー薬	LTRA以外の 抗アレルギー薬
	発作治療	吸入 SABA	吸入 SABA	吸入 SABA	吸入 SABA

わが国で LTRA が喘息の治療に使用され始めてからすでに16年が経過した。プラシルカスト、ザフィルルカスト、モンテルカストの3種類の LTRA が発売されており、さらに適応拡大もあり、現在喘息とアレルギー性鼻炎の治療において重要な役割を担っている。

ロイコトリエン (LT), 特に構造中にシステイン残基を有する LTC₄, LTD₄, LTE₄ は CysLTs と称され, CysLT1 受容体を介して各種炎症反応を惹起することが知られている。CysLTs は気道炎症に強く関与し, さらに, 気道壁のリモデリングにも重要な役割を持ち, これらの CysLTs による気道炎症はコルチコステロイドにより抑制されにくく, ロイコトリエン受容体拮抗薬により特異的に抑制される事が多数報告されている⁵。

喘息とアレルギー性鼻炎では原因となる炎症細胞, メディエーター等が共通で, 症状の寛解増悪お互いが影響しあっていることが指摘され, 2001年に初めて World Health Organization により「one airway, one disease」という概念が提唱された^{6,7}。解剖学的に鼻腔から咽喉を通して気管・気管支と, 上皮細胞, 線毛上皮が連続して覆っている点では1本のパイプと考えられている。鼻には平滑筋がなく血管が多く分布し, 気管・気管支は平滑筋が囲んで血管が分布するという差異があるが, マスト細胞や好酸球, リンパ球は往来でき, また IgE も全体を巡っていて受容体のある細胞には全部固着しているの

で, 抗原を吸入すれば鼻粘膜に沈着し, 粒子径によっては気道まで入り, 共通の抗体を持つ気道の中で同じようにアレルギー反応が生じるであろうと考えられる⁸。

花粉症患者において, 下気道にアレルギー曝露時期に LTC₄ 合成酵素を発現した好酸球が増加することが報告されており, 花粉症に伴う喘息患者に対して LTRA が有効である可能性が示唆されている⁹。福士らは, スギ花粉症合併喘息のうちの約半数, すなわち成人喘息患者全体の約4分の1がスギ花粉症飛散時期に喘息症状の悪化を経験している事を報告した¹⁰。さらに, 鼻炎合併喘息では, ICS+モンテルカストによる治療の方が ICS+LABA よりも効果があることが報告されている^{11,12}。Price らは COMPACT (Clinical Outcome with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy) study¹³ において, アレルギー性鼻炎を合併しており, ICS を使用中である喘息患者400例に LTRA の追加効果を検討したが, その結果, ICS+モンテルカスト併用群と ICS 倍増群と比較すると, 朝のピークフロー値は ICS+モンテルカスト併用群で有意に改善した。

一方で, アレルギー性鼻炎合併喘息に対する LTRA の併用に懐疑的な結果を示した報告もある。Katial らは, アレルギー性鼻炎合併喘息患者で, ICS やフルチカゾン/サルメテロール配合剤を投与中の患者にモンテルカストを追加併用しても気管支喘息

の改善を認めず、さらに、モンテルカストとフルチカゾン/サルメテロール配合剤の効果を比較すると、フルチカゾン/サルメテロール配合剤の方が気管支喘息のコントロールが良好であったと報告した¹⁴。今後も検証が必要であろう。

1999年に Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) WHO Workshop において、1999年12月までに発表された文献を網羅して評価し、エビデンスに基づくガイドライン⁶が作成された¹⁵が、本ガイドライン中の疫学調査により世界中のどの地域でも同一の患者に喘息とアレルギー性鼻炎がしばしば共存する事が示された。また、アレルギー性鼻炎のある患者に対する特異的免疫療法は、その中止後も喘息の発症を長期的に予防する効果があることも示された^{6,16}。

2009年に大田^{17,18}が、喘息に罹患している症例の1%程度の3万人を目標に全国調査を行い(実際にサーベイできたのは28,205人)、喘息で鼻炎を合併している頻度は67.3%という結果が出た。この結果を基に、国際的ガイドラインである The Global Initiative for Asthma (GINA) の日本委員会と ARIA 日本委員会はガイドラインに基づいて喘息コントロールとアレルギー性鼻炎に関する質問表を用いた喘息治療支援ツール「State of the Impact of Allergic Rhinitis on Asthma Control (SACRA) Questionnaire」を作成した^{17,18}。これにより、喘息の状態に対する質問と鼻炎症状の有無で喘息と鼻炎の状態を同時に評価する事により両者の的確な治療を目指すことが可能になった。

2. 抗 IgE 抗体療法

(1)はじめに¹⁹

前述したように、高容量 ICS を始めとした治療でも難治な重症持続型喘息患者に対して、治療ステップ4では多剤併用療法の一つとして抗 IgE 療法が行われるようになってきた。喘息患者の約4分の3でチリダニに対する IgE 抗体が陽性である事実は、アレルギー反応が気道炎症や喘息症状の発現に重要な役割を演じている事を示唆している。それを裏付けるかのようにヒト化抗 IgE 抗体(オマリズマブ)は我が国を含めて多くの国で発売され、重症喘息で有効性を示している¹⁹。

(2)ヒト化抗ヒト IgE 抗体とは¹⁹

ヒト化抗体とは、遺伝子組み換え技術により、抗原特異的な結合部位のみ残してあとはヒトの免疫グロブリンの分子構造に置換したものであり、理論的にはヒトに投与しても異種タンパクとして認識されない。米国の Genentech 社で1991年に作製されたヒト化抗ヒト IgE 抗体(抗 IgE)は、オマリズマブと

呼ばれる。これは、ヒト IgE 抗体(IgE)の Cε3 に特異性を持つマウス単クローン抗体をベースとして、遺伝子組み換え技術により抗原特異的な結合部位のみ残して、あとの95%はヒトの IgG1κ の分子構造に置換したものである²⁰。抗 IgE は、Cε3 と結合することにより、IgE がマスト細胞や好塩基球の表面にある FcεRI に結合することをブロックする²¹。その結果、抗原暴露が起こっても、IgE を介したマスト細胞や好塩基球での一連の反応が阻止されて、アレルギー反応による喘息の症状の発現を抑制するのである。

この抗 IgE は、すでにマスト細胞や好塩基球に FcεRI を介して固着している IgE 抗体とは反応しないため、架橋によりアレルギー反応を惹起する心配がないことが治療上重要な特徴である。受容体に未結合のフリーの IgE との反応では、IgE-抗 IgE 免疫複合体を産生する。免疫複合体は、一般には血清病などを惹起して悪玉と考えられるが、IgE-抗 IgE 複合体は少量でも可溶性であり、補体結合能がなく、炎症や血清病を惹起しない。しかもアレルゲンを捕捉することで、アレルゲンがマスト細胞に固着した IgE と反応するのを阻害する作用を持ち、IgE の半減期が1~2日であるのに比べ免疫複合体の半減期が約14日であることから、この効果は持続する。また、受容体に結合できるフリーの IgE が抗 IgE と結合して減少するため、FcεRI 発現の抑制効果も期待できる²²。これは、抗 IgE も効果発現メカニズムの中で一番即効性が期待できるので、抗 IgE 投与後3日で50%の FcεRI 発現が抑制されることが報告されている。

(3)オマリズマブとは²³

オマリズマブ(ゾレア[®])は、ヒト化抗 IgE モノクローナル抗体であり、IgE とオマリズマブが結合することで IgE と高親和性 IgE 受容体との結合を阻害し、結果的に組織マスト細胞中の好酸球、T細胞、B細胞、Th2 サイトカイン陽性細胞の減少、血中 IL-5/IL-13 濃度低下などの抗炎症作用が報告されている。

通年性吸入抗原(ダニ、動物、真菌など)に感作されている重症アトピー型喘息患者が適応となる。血中遊離 IgE 濃度を10 IU/mL 以下に抑制できるように、投与量・投与頻度を患者体重と血中 IgE 濃度に応じた投与量換算表に基づいて設定する。血清 IgE 値が30~700 IU/mL が適応範囲である。高用量 ICS でもコントロール不十分な患者において、増悪予防、症状スコア軽減、QOL 改善効果があり、ステロイド薬の減量が可能となる。一秒量や PEF 値も軽度改善する。ICS と LABA を併用してもコント

ロールが不十分な患者において、追加投与の有効性が確認されている唯一の薬剤であり、通年性吸入抗原に感作された最重症持続型に対する治療ステップ4の治療薬として使用を考慮すべきである。オマリズマブは約60%の患者に奏功するとされており、投与開始16週間後に発作頻度、QOL、呼吸機能などから治療効果を総合的に判断して継続投与の可否を決定する。高齢者喘息にも有用性が確認されている。主な服薬は注射局所の疼痛・腫脹であるが、重篤な副作用としては海外で0.1~0.2%の患者にアナフィラキシー様反応が報告されている。初回投与時にも複数回投与後にも症状が出現しうる。全身性ステロイド薬の減量に伴うChurg-Strauss症候群の顕在化にも注意する必要がある。催奇形性は報告されていない。

おわりに

喘息は古くて新しい疾患である。近年ガイドラインの普及もあって、診断・治療の成果が徐々に出てきており、喘息死の頻度も低下傾向にある。一方、これまで別々の科で個々に行われてきた喘息とアレルギー性鼻炎の治療を、「one airway, one disease」の観点から同時に評価する事が望まれるようになってきたことが最近のトレンドである。今後、喘息やアレルギー性鼻炎・結膜炎の診療は、内科・耳鼻科・小児科・眼科など、それぞれの科の医師がそれぞれの専門分野に特化した方法で診断・治療を進めるのみならず、一つの視点から総合的に評価する事が望まれている。

本稿では、喘息の診断と治療に関する最新のガイドラインの内容の紹介と、最近注目されている鼻炎合併喘息の基礎と臨床について、さらに、最も新しい喘息治療として注目されている抗IgE抗体療法を中心に述べた。読者の方々の喘息に対する知識のリニューアルに貢献できれば幸いである。

文 献

1. 「喘息予防・管理ガイドライン2009」作成委員会：喘息予防・管理ガイドライン2009. 社団法人日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会監修. 協和企画. 東京, 2009, 4-9, 107-112
2. 中島宏和, 平田 哲, 沼尾利郎, 本島新司, 福田 健(1996) 第122回日本胸部疾患学会関東地方会
3. 「喘息予防・管理ガイドライン2009」作成委員会：喘息予防・管理ガイドライン2009. 社団法人日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会監修. 協和企画. 東京, 2009, 96
4. 足立 満(2010)日本人成人気管支喘息に対するブデソニド/ホルモテロール配合剤(Turbuhaler[®]製剤)の長期投与時における安全性と有効性の検討. *Allergology and Immunology* 17 : 266-282
5. 融 太郎(2009)ロイコトリエン受容体拮抗薬・気管支喘息治療剤・アレルギー性鼻炎治療剤「キプレスTM」. *アレルギーの臨床*29 : 56-62
6. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N in collaboration with WHO (2001) World Health Organization initiative on allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 108 : S147-S336
7. Palma-Carlos AG, Branco-Ferreira M, Palma-Carlos ML (2001) Allergic rhinitis and asthma : more similarities than differences. *Allerg Immunol (Paris)* 33 : 237-241
8. 大田 健, 秋山一男(2001)気管支喘息に合併するアレルギー性鼻炎の評価と喘息コントロールについて(成人編). *Info Allergy* : 2-3
9. Seymour ML, Rak S, Aberg D, RiiseGC, Penrose JF, Kanaoka Y, Austen F, Holgate ST, Sampson AP (2001) Leukotriene and prostanoid pathway enzymes in bronchial biopsies of seasonal allergic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 164 : 2051-2056
10. 富士雅彦, 永田 真, 坂本芳雄(2003)成人気管支喘息におけるスギ花粉症の影響. *アレルギーの臨床*23 : 64-65
11. Zhang Q, Thomas M, Wisniewski T, Kocevar VS, Price D (2007) Treatment and outcomes in patients with asthma and allergic rhinitis in the United Kingdom. *Int Arch Allergy Immunol* 142 : 318-328
12. 西原冬実, 永田 真(2010)花粉症と喘息の関係. 鼻炎と喘息の合併—治療法—. *Mebio* 27 : 58-63
13. Price DB, Swern AS, Tozzi CA, Philip G, Polos P (2003) Additional benefit of montelukast for asthma in patients with both asthma and allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy Clin Immunol Int (Supp 1)* : 29
14. Katial RK, Oppenheimer JJ, Ostrom NK, Mosnaim GS, Steven WY, Waitkus-Edwards KR, Prillaman BA, Ortega HG (2010) Adding montelukast to fluticasone propionate/salmeterol for control of asthma and seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 31 : 68-75
15. 大田 健, 秋山一男, 足立 満, 河野陽一, 岡本美孝(2010)ARIA2008—日本の視点からの評価. *アレルギー* 59 : 528-535
16. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg, Ferdousi HA, Halken S, Hpmst A, Koivikko A, Norberg LA, Valovirta E, Wahn U, Möller C (2007) Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma : 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 62 : 943-948
17. 大田 健(2010)アレルギー性鼻炎合併喘息全国実態調査(SACRA サーベイ). *アレルギー* 59 : 1423
18. Ohta K, Bousquet PJ, Aizawa H, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, Ebisawa M, Tamura G, Nagai A, Nishima S, Fukuda T, Morikawa A, Okamoto Y, Kohno Y, Saito H, Takenaka H, Grouse L, Bousquet J (2011) Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan. *Allergy, Wiley Online Library*
19. 大田 健(2010)オマリズマブ. *日内会誌* 99 : 1530-1535

20. Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, Porter JP, Gorman CM, Fendly BM, Jardieu PM (1993) Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol* 151: 2623-2632
21. Shields RL, Whether WR, Zioncheck K, O'Connell L, Fendly B, Presta LG, Thomas D, Saban R, Jardieu P (1995) Inhibition of allergic reactions with antibodies to IgE. *Int Arch Allergy Immunol* 107: 308-312
22. MacGlashan DWJ, Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Togias A, McKenzie-White J, Sterbinsky SA, Hamilton RG, Lichtenstein LM (1997) Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 158: 1438-1445
23. 「アレルギー疾患診断・治療ガイドライン2010」作成 (2010) アレルギー疾患診断・治療ガイドライン2010. 西間三馨監修. 協和企画. 東京, 51-52