

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

**アレルギー疾患の自己管理と
個別化医療を目指した早期診断基準と
早期治療法の確立及びその有効性と
有害事象の評価に関する研究**

平成18～20年度 総合研究報告書

研究代表者 大田 健

平成21年(2009)年3月

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

アレルギー疾患の自己管理と個別化医療を目指した
早期診断基準と早期治療法の確立及びその有効性と
有害事象の評価に関する研究

平成 18～20 年度 総合研究報告書

研究代表者 大田 健

平成 21 年 (2009) 年 3 月

目 次

I.	総合研究報告	
	アレルギー疾患の自己管理と個別化医療を目指した早期診断基準と早期治療法の確立及びその有効性と有害事象の評価に関する研究	
	大田 健	1
II.	研究成果の刊行に関する一覧表	33
III.	研究成果の刊行物・主たる別冊	59
	1. アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針	60
	2. 気管支喘息診療のための病診連携の実行指針	126
	3. 喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針	137
	4. 研究成果の主たる別冊	168

アレルギー疾患の自己管理と個別化医療を目指した早期診断基準と早期治療法の確立
及びその有効性と有害事象の評価に関する研究

研究代表者 大田 健 帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科教授

研究要旨

「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」と題した指針を作成し研究結果を踏まえて改訂した。成人喘息の早期診断基準では、呼気一酸化窒素の上昇($FeNO \geq 40$ ppb)と自覚症状（反復する咳嗽 or 喘鳴 or 呼吸困難）とを組み合わせることで早期診断指標となることが示唆された。小児気管支喘息では、とくに乳児喘息で、全身ステロイド投与による症状改善効果が診断精度を上げることが明らかとなった。成人喘息の重症度の判定では、喘息コントロールテスト(asthma control test: ACT)の点数が20点以上でも最新の国際ガイドライン(Global Initiative for Asthma: GINA2006)の評価法でコントロール不良となることが明らかとなり、呼吸機能検査や長期的観察も組み合わせる必要性が明らかとなった。成人喘息の検討では、罹病期間と気道平滑筋の厚さが正の相関を示し、ヒスタミンに対する気道過敏性(HistPC₂₀)が負の相関を示し気道リモデリングの指標となることが明らかとなった。そして吸入ステロイド(inhaled corticosteroids: ICS)の早期治療への導入がHistPC₂₀を改善することから、ICSの早期介入(early intervention)は、症状の改善とともに気道リモデリングも改善することを示唆した。花粉症(アレルギー性鼻炎)の発症には抗原特異IgE抗体価の上昇が先行することから、一次予防の重要性が確認された。また花粉症への早期介入は、その後続く喘息発症を抑制することが期待される。アトピー性皮膚炎の状態を評価するバイオマーカーとして皮膚角層のNGF(nerve growth factor)が有用であることが明らかとなった。食物等アレルギーでは、即時型を呈していない乳児期に湿疹で発症した症例は、皮膚病変への適切な対応と原因抗原の除去を早期に開始することにより早期に寛解導入できることが示唆された。

「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」の実行にはハードルがあるが、その克服への対策として、本作戰に関する学会での講演、本研究班班員による啓発活動、推進委員による行政への働きかけ、積極的な資材の配布などが継続的に実行されている。その成果の現れは、喘息死の経年的な減少であり、2005年(平成17年)に3198名であったのが、2006年2778名、2007年2540名と減少していることである。

体質で表現される遺伝的背景の把握をめざして、遺伝子多型のパネル化が行われた。LTC4S Glu4Lys, IFN- γ R1 Leu467Pro は、小児気管支喘息群に有意にみとめられた。さらにLTC4S -444A/C とTGF- β 1 -509C/Tも重要なリスク因子と考えられた。成人の気管支喘息では、LTC4S -444A/CのCC群では非特異的IgEが低く、吸入ステロイド使用量が多い傾向がみられた。結論を得るにはさらに検討を要する。環境中のアレルゲン量を測定し、環境整備の評価と臨床効果を検討している。

アレルゲンを同定する方法として、免疫不全マウスを用いた抗原誘発試験を施行する方法を考案した。以上の基礎研究は、適切で精度の高い早期診断、重症度や予後の判定、早期治療などの実現をもたらすことに寄与するものと期待される。

結論：申請したプロジェクト研究計画に沿って、各班員が精力的に研究を進めてきた。研究班の成果として、「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」、EAP、ACT、「喘息日記」、「ぜん息カード」などの資材の選定や作成、「病診連携の実行指針」、そして「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」を完成した。厚生労働省の調査結果では喘息死が経年的に減少しており、本研究プロジェクトが実地医療の改善に少なからず寄与していることが示唆された。喘息死がさらにゼロに近づくためには、医療担当者間での協力とともに、行政と医療担当者とのさらに強い協力体制の推進が必要と考えられる。

研究分担者

秋山一男 独) 国立病院機構相模原病院 副
院長

足立 満 昭和大学医学部呼吸器アレルギー
一内科 教授

棟方 充 福島県立医科大学呼吸器内科
教授

森川昭廣 社会福祉法人 希望の家附属北関
東アレルギー研究所 所長

近藤直実 岐阜大学大学院医学系研究科小
児病態学 教授

岡本美孝 千葉大学大学院医学研究院 耳
鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 教授

池澤善郎 横浜市立大学医学研究科環境免
疫病態皮膚科学 教授

海老澤元宏 独) 国立病院機構相模原病院臨床
センターアレルギー性疾患研究部部長

眞弓光文 福井大学医学部病態制御医学講
座小児科学 教授

山口正雄 東京大学医学部アレルギー・リウ
マチ内科 講師

A. 研究目的

主なアレルギー性疾患には、喘息、花粉症、アトピー性皮膚炎、食物等アレルギーが挙げられるが、いずれの疾患も国民の全年齢層にわたって増加傾向がみられ、多くの国民を苦しめている。いずれの疾患も治療する方法は明らかでなく、適切な治療戦略による疾患のコントロールが診療の目標となる。またアレルゲンの同定と回避が、薬物療法とともに治療において重要である。従って、アレルギー疾患では、疾患のコントロールを得るために、医師と患者との連携が特に重要であり、患者個々のアレルゲンおよび重症度に応じた個別の治療戦略と自己管理による毎日の実行が治療の成功の鍵となる。また診断や治療に苦慮する場合には、円滑な病診連携、専門医と一般医との連携が重要である。そして治療の実行に当たっては、その有効性と安全性を適切に評価することが必要である。以上のようなアレルギー疾患の診療を実現するために、本研究では、各疾患の早期診断と早期治療を目指して、診断基準、重症度の判定基準、そして重症度に合わせた早期治療の指針を作成

する。本研究では、とくに喘息を主たる対象疾患として位置付け、自己管理による疾患のコントロールを可能にすることを旨とする。さらに、診断や治療における病診連携、及び専門医と一般医との連携についても、指針の中で具体的に提言し、適切な連携を推進する。

本研究におけるもう一つの課題として、喘息死ゼロ作戦を実行するための指針の作成が重要な位置を占めている。上述の喘息の自己管理による疾患のコントロール、診断や治療における病診連携、及び専門医と一般医との連携についての指針の作成と整合性を保つことで、課題相互の情報交換が内容の充実につながることを期待できる。そのような視点を保ちながら、「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」を作成し、ガイドラインに沿った喘息の診療が現実の医療に即して実行される方策の確立を目指し、喘息死が限りなくゼロに近づくための治療戦略を本研究の課題全体を通じて提言することを目指す。

本研究の中の基礎研究では、喘息の発症、重症度、予後などに関連する遺伝子の追求、環境中のアレルギーのアレルゲンが定量できる高感度で簡便な方法の開発を行い、臨床に有用な新しい指標として確立する。また新しい抗原曝露試験の確立も目指す。以上の結果は、適切で精度の高い早期診断、重症度や予後の判定、早期治療などの実現をもたらすことに寄与するものと期待される。

本研究により、喘息では喘息死ゼロの実現に近づき、花粉症ではとくに社会問題でもあるスギ花粉症による多数の国民の苦痛と負担を軽減し、アトピー性皮膚炎の治療効果の改善、食物等アレルギーでは正確な原因食品や薬物の同定と適切な対処が期待される。そして、喘息を基盤として、自己管理によるコントロールの方法が具体化され実行可能となり、患者のQOL及び疾患の予後の改善が得られ、病診連携や専門医と一般医との連携も具体化し、診療の効率の改善と適正化の推進力となって医療費も節約され、アレルギー疾患による国民全体の負担を大きく軽減することが可能となる。

B. 研究方法

本研究は以下の様に3年間で計画され実行されている。

平成18年度：

「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」を作成した。そして、より良い指針を完成するために必要な問題点を明らかにし、新たな研究計画を立てた。

喘息について、非専門医にも利用できる実用的で簡便な問診票としては、EAP (Easy Asthma Program[®]) の日本語版を基に我が国の「喘息予防・管理ガイドライン2006 (JGL2006)」の内容を加味したものを作成し、患者自身でチェックできる質問票としては、ACT (Asthma Control Test[®]) の日本語版を採用することを決定した。また、班員の関連する医療施設を中核として地域の医師会の協力のもとに病診連携のネットワークの構築を開始した。

基礎的研究も開始した。喘息を対象に、喘息の表現型や重症度などに関連する遺伝子を網羅する遺伝子検索キットの作製を計画した (近藤、大田)。また、喘息を対象として、環境中のダニアレルゲンの量を高感度で簡便にモニターする測定方法を確立した (秋山)。サンプルはテープにより採取する方法が検討され、その信頼性が証明された。さらに、新しい抗原曝露誘発試験の開発を計画した。具体的な方法は、喘息と薬物アレルギーを対象に患者の末梢血単核球を免疫不全マウスに移入し、疑わしい抗原を実際の曝露経路に沿って投与し、アレルギー反応による細胞成分 (好酸球、マスト細胞、Th2 細胞など) や液性成分 (サイトカイン、ケモカインなど) の変動や病理像を見るというものである (大田、山口)。過敏性肺炎の患者3例の結果から、有望であることが示唆された (大田)。

平成19年度：

「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」の作成で明らかとなった問題点の研究を行った。喘息では、咳喘息を含む喘息の早期診断における呼気一酸化窒素 (fractional exhaled NO: FeNO) の意義付け (秋山、棟方)、早期診断後の早期治療法の臨床的検証 (秋山)、難治性喘息における好酸球性と好中球性の気道炎症に関与するサイトカインとケモカインの解析 (足立)、小児喘息の重症度評価の問診票の作成と呼気凝縮液中のサイトカインと FeNO による重症度評価の指標の探索 (森川)、小児一般診療の場で有用な小児気管支喘息早期診断・治療指針の作成 (真弓)、小児喘息の早期

治療の意義付けに関する EBM のまとめ (近藤) などが計画され実行された。花粉症 (アレルギー性鼻炎) では、2005 年に発行された鼻アレルギー診療ガイドライン第5版の診断基準、重症度、早期治療から、早期診断、重症度分類、早期治療について検討し、発症に関与する背景因子についても検討した (岡本)。アトピー性皮膚炎では、皮膚角層における神経成長因子 (NGF; nerve growth factor) 測定の臨床的有用性が検討された (池澤)。食物アレルギーでは、食物アレルギー (FA) の早期診断、早期治療のための診療指針の概略を作成し、その指針に基づいて乳児期発症の食物アレルギー児の診断における早期対応の効果を検証した。初発湿疹症状の出現から6ヶ月未満に早期に対応した群と6ヶ月以降の非早期対応群の2群に分類し早期対応の効果を検証した。そして、「食物アレルギーが関与するアトピー性皮膚炎型」の症例では、早期診断、早期治療により食物アレルギーの寛解が誘導される可能性が検討された (海老澤)。薬物アレルギーでは、とくに臨床的に重要でかつ薬物との関連を想起しやすいアナフィラキシーを対象とし、①医療従事者において関心や知識習得の需要がどの程度強いのかを調査、②アナフィラキシー症例に対する検査の標準的な手法の確立と提示、③その一環で好塩基球の活性化調節機構の解析、を行った (山口)。基礎研究では、遺伝子検索キットは、インベーターアッセイ法を用いて候補となる遺伝子多型をパネル化した (近藤、大田)。環境中アレルゲン量の測定については、ダニアレルゲン個人曝露量と臨床評価が開始された (秋山)。免疫不全 (SCID; severe combined immunodeficiency) マウスを用いた抗原曝露誘発試験は、喘息と薬物アレルギー患者を対象とし、検討を開始した (大田、山口)。

本研究のもう一つの課題である「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」を完成させた (大田)。この作戦の遂行に必要な喘息死ゼロ作戦評価委員会、喘息死ゼロ作戦推進委員会も組織した (大田)。そして作戦遂行に必要な喘息日記、患者カード (ぜん息カード: 患者個人の日常の治療内容、急性増悪時の通常の対応と注意点、合併症などの診療情報、かかりつけ医および救急時の受診先などに関する情報などが含まれている) を作成し、すでに作成していたロゴマークなしの ACT と改変した EAP とともに十分量準備し、

配布を開始した。小児では、喘息重症度並びにコントロールの程度を検討する C-ACT (Childhood Asthma Control Test) や JPAC (Japan Pediatric Asthma Control Test) を用いた治療を実行し、その有用性の検討を開始した(森川)。本年度内で、「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」、「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」などを完成した。

平成20年度：

3年間の集大成として、「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」に基づく喘息治療を実行かつ検証して、完成度をさらに高めた。また、本研究班の成果の1つとして「病診連携の実行指針」を作成し、「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」に沿った作戦の遂行が推進されることを目指した。喘息死ゼロ作戦ではガイドラインに沿った喘息治療の実行を主眼に、喘息コントロールテスト(ACT)を含むコントロールの客観的評価に基づく自己管理の重要性を明らかにし、実行するための方策を明記している。以上のような指針の作成と実行を通じて、JGL2006に沿った喘息の診療が現実の医療現場で実行されることを目指した。そして指針を通じた介入の効果を喘息死、臨床的評価の指標(喘息症状、ピークフロー、ACTあるいはChildhood Asthma Control Test; C-ACT)などにより評価し、さらに完成度の高い各種指針の作成や喘息死ゼロを目指す治療戦略の確立を実現することに寄与することを目指した。

アレルギーの早期診断用および経過予測用の遺伝子検査キットは、短時間で結果を得ることが可能なインバーダーアッセイ法を用いて候補となる遺伝子多型をパネル化した。候補とした遺伝子多型は、パネル1として LTC4S-444A/C, LTC4S Glu4Lys, IFN- γ R1 Leu467Pro, IL-13 Arg110Gln, IL-12R β 1 Met365Thr などとした。パネル2として TGF- β 1 -509C/T, Fe ϵ R1 β -109T/C, UGRP1 -122G/A, TARC -431C/T, MDC 5C/A などである。検索対象者は、atopic asthma, non-atopic asthma, control とし、SNPの頻度に違いがあるか否か等について検討を加えた(近藤、大田)。

成人喘息患者における環境中アレルゲンの同定、モニタリングの有用性の検証としては、外来通院中の成人喘息患者でダニアレルゲン感作

症例を対象とし、テープ法によるダニアレルゲン個人曝露量を経時的(初回→3ヶ月後→6ヶ月後)に寝具および皮膚から採取し、環境中の室内塵(シャーレ法)と比較検討する。またこれらの曝露抗原量の変化と臨床症状(発作頻度、 β -MDI使用頻度)や呼吸機能(%FEV₁, %PEF)の変化を対比検討した(秋山)。

SCID マウスを用いた抗原曝露誘発試験の検討では、ダニに感作された喘息症例からの単核球、あるいは白血球全体を尾静脈から移入し、ダニ抗原を経気道投与して気管支肺胞洗浄液、病理組織、気道過敏性を評価した。また薬物アレルギーについても単核球の移入と検討する薬物への曝露による検討を進めてきた(大田、山口)。

(倫理面への配慮)

患者からの検体収集は三省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って行なった。テープによる家庭を中心とする塵埃の収集は、患者の同意を得て、収集の条件を一定にして行なった。患者の採血は倫理規定に基づいて文書で同意を得た上で実行し、動物実験は動物愛護の精神を遵守して全麻下での処置を原則とした。

C. 研究結果

1) アレルギー疾患に関する診断基準、重症度の判定基準、及び重症度に合わせた早期治療の指針

主なアレルギー性疾患である喘息、花粉症(アレルギー性鼻炎)、アトピー性皮膚炎、食物等アレルギーについて、「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」と題した指針を作成した。

a) 喘息

- | | |
|--------------|-------------|
| i) 早期診断基準 | 成人：棟方
充 |
| | 小児：真弓
光文 |
| ii) 重症度の判定基準 | 成人：足立
満 |
| | 小児：森川
昭廣 |

iii) 早期治療の指針

- | |
|---------------|
| 成人：秋山 一男、大田 健 |
| 小児：近藤 |

直実

- b) 花粉症 (アレルギー性鼻炎) 岡本 美孝
- c) アトピー性皮膚炎 池澤 善郎
- d) 食物等アレルギー 食物アレルギー
ギ一:海老澤 元宏

薬物アレルギー

ギ一:山口 正雄

以上の分担で作成したものを全員で討議し、最終案をもとに大田 健が監修を行ない完成した。

そして、これまでの研究結果を踏まえて改訂し、本研究班3年間の成果の1つとする。

2) 「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」の改訂に資する結果

a) 喘息

i) 早期診断基準

成人喘息では、呼気一酸化窒素 (fractional exhaled NO: FeNO) の上昇 (≥ 40 ppb) と自覚症状 (反復する咳嗽または喘鳴または呼吸困難) とを組み合わせることで他疾患の除外を含めて早期診断の指標となることが示唆された。本診断基準は、JGL2006 の診断の目安による診断とは有意な相関を認めた ($p < 0.001$)。また本診断基準は、感度 80%、特異度 94%であった (棟方)。

小児気管支喘息では、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005 (JPGL2005) のみで乳児喘息と診断した場合、他疾患が 40%紛れ込み、主治医のみの診断では一過性喘鳴患者として長期的な喘息管理を要さない患者が 30%含まれると考えられた。とくに乳児喘息で、全身ステロイド投与による症状改善効果が診断精度を上げることが明らかとなり、診断の際の参考所見として組み込むことが有用と考えられた (真弓)。

ii) 重症度の判定基準

軽症持続型 (ステップ2) 以上の成人喘息について、喘息コントロールテスト (asthma control test: ACT) を用いて独自に検討したところ、ACT の点数と最新の国際ガイドライン (Global Initiative for Asthma: GINA2006) のコントロールレベルとの間には相関係数 0.588

($p < 0.01$) の有意な相関を認めた。しかし、一部の患者で ACT の点数が 20 点以上で GINA2006 の評価法でコントロール不良となることが明らかとなり、呼吸機能検査や長期的観察と一緒に組み合わせて評価することの必要性が明らかと

なった (足立)。

小児気管支喘息においては、C-ACT と JPAC はともに喘息の重症度判定には有用であるが、次のような改善すべき点がみられた。第一点は、C-ACT において 20 点をコントロール良好の境界にすると軽症持続型の一部が含まれることが判明したので、何点で区切るのが適切か、検証する余地があることである。また第二点は、C-ACT では乳幼児に対応できないので、乳幼児向けの ACT が必要であり、素案をもとに作成したものを担当する医師に配布し意見を集約している (森川)。

iii) 早期治療の指針

成人喘息における検討で、罹病期間と気道平滑筋の厚さが正の相関を示し、ヒスタミンに対する気道過敏性 (HistPC₂₀) が負の相関を示し気道リモデリングの指標となることが明らかとなった。また、吸入ステロイド (inhaled corticosteroids: ICS) の早期治療への導入は、HistPC₂₀ を改善した (秋山)。

b) 花粉症 (アレルギー性鼻炎)

2005 年に発行された鼻アレルギー診療ガイドライン第5版を基にした検討では、早期診断には3主徴 (くしゃみ、水性鼻漏、鼻閉) と抗原の同定が重要であること、3主徴は重症度の評価の指標となることの重要性が明らかとなった。また、花粉症を含むアレルギー性鼻炎の発症には、抗原特異 IgE 抗体価の上昇が先行することが示唆された。また MMP-9 の SNP (single nucleotide polymorphism) についての検討から、花粉症児と 40 歳代の成人のスギ花粉症で有意な結果が得られた (岡本)。

c) アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎の状態を評価するバイオマーカーとして皮膚角層の NGF (nerve growth factor) が有用で、状態の改善により低下することが明らかとなった。また夜間の掻痒の一部は心理テストによるうつスコアや NK (natural killer) 細胞の数や活性化と相関することが示唆された (池澤)。

d) 食物等アレルギー

食物アレルギーでは、即時型を呈していない乳児期に湿疹で発症した食物アレルギーの症例は、皮膚病変への適切な対応と原因抗原の同定と除去を早期に開始することにより早期に寛解導入できることが示唆された (海老澤)。

薬物アレルギーでは、①医療従事者(医師および看護師)は、アナフィラキシーに対する関心が高く、実際に症例が目前で現れた際の対応方針に対する不安と病態の基礎知識の欲求が極めて高いことが確認された。②アナフィラキシー症例を対象とする診療の中で、問診の重要性と臨床検査として即時型皮膚反応の有用性が明らかとなった。③近年注目されているIL-33の好塩基球への作用を検討し、好塩基球の接着誘導および脱顆粒増強作用があることを見出した(山口)。

3) 医師向け喘息問診票と患者向けコントロール評価のための問診票

a) 医師向け喘息問診票

喘息の診断のための問診票は、今回作成した「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」、ATS-DLDの日本語版問診表をもとに、JGL2006の診断の目安を考慮して作成した。本研究班での検討結果をもとにさらに改訂し、現時点での最終版とする。また、喘息の重症度の評価に用いる問診票は、Easy Asthma Program™ (EAP)の日本語版をもとに、JGL2006の重症度の分類(未治療の場合と治療中の場合)を考慮し最終案をまとめた。本研究の参加施設における日常診療において使用されており、その評価は、質問票を介した配布施設からのフィードバックにより検討中である。

b) 患者向けコントロール評価のための問診票

すでに海外で作成され科学的評価がなされているACTを用いることに決定し、本研究の参加施設における日常診療でピークフロー(PEF)とともにACTが使用されている。また小児用のACTとしてC-ACTも分担研究者の森川を中心にまとめられた。小児では7項目の質問が選定され、4項目は患児に対する質問で3項目は保護者への質問で、小児のACTは27点満点で評価される。

4) 作成した資料の評価

ACTの点数とPEFの測定値が記入可能になった喘息日記とぜん息カード(患者個人の日常の治療内容、急性増悪時の通常対応と注意点、合併症などの診療情報、かかりつけ医および救急時の受診先などに関する情報などが含まれている)を作成し、研究参加施設に配布した。そし

て、質問票を介した配布施設からのフィードバックによると、十分に高い評価を得ている。

5) 病診連携のネットワーク構築

本研究班の成果として、実際の日常診療に役立つ治療指針の作成にも寄与する内容となる「病診連携の実行指針」を作成した。その内容は、「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」に基づく診療の実行を促進することと整合性を保つものである。したがって、病診連携の実行に関する評価のフィードバックは、喘息死ゼロ作戦の評価の一端となるものでもある。

6) 「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」

「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」を医学専門家、医師会担当理事、患者会代表者からなる喘息死ゼロ作戦評価委員会と厚生労働省疾病対策課の担当者との協議を通じて完成し配布した。明解、簡便、実行可能ということの特徴とし、本研究班で選定あるいは作成したEAP、ACT、喘息日記、ぜん息カードを使用することを含めた指針となっている。また、本指針の推奨する治療戦略は、本研究班の病診連携を含めた研究参加施設で実行される喘息の診療と整合性が保たれている。「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」の実行にはハードルがあるが、その克服への対策として、本作戦に関する学会での講演、本研究班班員による啓発活動、推進委員による行政への働きかけ、積極的な資料の配布などが継続的に実行されている。その成果の現れは、喘息死の経年的な減少であり、2005年(平成17年)に3198名であったのが、2006年2778名、2007年2540名と順調に減少していることである。

7) 基礎的研究課題

a) 喘息に関連する遺伝的背景の把握

体質で表現される遺伝的背景の把握をめざして、分担研究者の近藤を中心にインバーダーアッセイ法により候補となる遺伝子多型のパネル化が行われた。これまでのところでは、パネル1では小児気管支喘息群ではコントロール群と比較した場合、LTC4S Glu4Lys、IFN- γ R1 Leu467Proは、小児気管支喘息群に有意にみと

められた。さらに LTC4S -444A/C と TGF- β 1 -509C/T も重要なリスク因子と考えられた。成人の気管支喘息では、atopic asthma 群、non-atopic asthma 群、control 群の各群と各SNPの頻度との間に現在のところ有意差はみられていないが、LTC4S -444A/C のCC群では非特異的IgEが低く、吸入ステロイド使用量が多い傾向がみられた。さらにパネル2の遺伝子検索キットを中心に、現在検討を進め日常診療への応用を目指している。

また、別の検討から IL-13 のSNPs と成人喘息発症との間に有意な相関を認めた。これまでに報告のない intron1 に存在する SNP557A>C と喘息発症との間に最も強い相関を認めた ($p=0.0055$)。さらにプロモーターの-1070C>T と喘息重症度との間にも相関を認めた。マイクロアレイ解析では IL-6 や CCL3 が気道上皮細胞において polyI:C により強く誘導され、グルココルチコイドによりそれらが抑制されることが確認された。さらに IL-13 の存在下では polyI:C によるそれらの発現誘導が亢進し、グルココルチコイドのそれらに対する抑制作用が減弱することが示された(玉利、大田)。さらに、CCL5 (RANTES) 遺伝子プロモーター領域の-28C/G 多型は、対立遺伝子-28G が40歳以上に発症した高齢発症喘息の危険因子になっていた。さらに IL-17F 蛋白の161番アミノ酸に存在するヒスチジン[H]からアルギニン[R]への変異において、R型 IL-17F は、特にアトピー体質を有する群において喘息と COPD との両者を含んだ慢性炎症性肺疾患の発症や重症度に遺伝的な影響を与えていた(檜澤、大田)。

b) 環境中のアレルゲン量の測定

アレルゲン疾患においては、原因抗原すなわちアレルゲンへの曝露を回避することが薬物療法とともに重要である。環境中のアレルゲン量をテープ法で測定する系を確立した。引き続き、環境整備の評価と臨床効果について、成人喘息

40症例を対象に検討しているところである(秋山)。

c) マウスによる抗原曝露誘発試験法の確立

アレルゲンを同定する方法として、患者の抗原曝露試験に代えて、ヒト細胞を移入した SCID マウスを用いて抗原曝露とその評価ができないかを検討している。これまでの結果では、移入する細胞は、全白血球が少なくとも喘息モデルでは適切で、曝露期間は2週間を要することが明らかになってきた。すなわち、最初に確立した過敏性肺炎の場合と異なり、顆粒球系の細胞の関与を示唆する結果を得ている。

D. 考察

1) アレルギー疾患に関する診断基準、重症度の判定基準、及び重症度に合わせた早期治療の指針

主なアレルギー性疾患である喘息、花粉症(アレルギー性鼻炎)、アトピー性皮膚炎、食物等アレルギーについて、「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」と題した指針を本研究班で得られた成果も含めて最終版として作成した。その評価については、今後の検証がさらに必要である。

2) 「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」の改訂に資する結果

a) 喘息

i) 早期診断基準

今回の検討結果から、FeNO は発症初期の軽症気管支喘息患者でも有意な上昇が認められ、喘息早期診断において非常に有用な指標となりうることを示唆された。つまり、咳嗽・喘鳴・呼吸困難などの自覚症状を持つ患者で呼気 NO が上昇している場合は、初期の気管支喘息である可能性が高いと推測された。3年間の研究結果から、「自覚症状(反復する咳嗽 or 喘鳴 or 呼吸困難)」+「FeNO \geq 40ppb」+「他疾患の除外」を気管支喘息早期診断基準(案)の有用性が示唆された。ただし、今回の検討では症例数がまだ十分とは言えず、今後多施設で大規模な検討を行う必要があると考えられる。

乳児喘息と診断した時点で β_2 刺激薬吸入の改善効果はほとんどの症例で認められており、喘息を診断する上で重要な所見と言えるが、典型的喘息への移行を予測するには有用とは言え

ない。典型的喘息への移行を予測する上で診断時の重症度が有用でないのに対し、全身性ステロイドの改善効果は有用であったことから、発作頻度より全身性ステロイド投与を要する様な発作をおこしたか否かが重要と考えられた。今後とも実用的な診断基準の検討が必要と考えられた。

ii) 重症度の判定基準

多くの喘息患者の自己管理において有用とされているACTであるが、GINAのコントロールレベルと比較すると少数例においてACTの点数が20点以上でもコントロールの不良例が存在し、呼吸機能を評価に加えることの必要性が示唆された。

小児気管支喘息の重症度とコントロールの状況を把握する手段としてC-ACT、JPACを用いて検討した。今後さらに年少児（5歳以下）についても、C-ACT、JPACを参考に作成することが必要である。これにより全年齢層において、医師および保護者が共通した基準をもつことになり喘息の重症化と死亡者数を減少しようと考えられる。

iii) 早期治療の指針

長期罹病期間は気道平滑筋細胞肥大と関連し、日常臨床において気道リモデリングの指標としてはHist気道過敏性が有効である。成人喘息ではICSによる早期治療介入によってHist気道過敏性が有意に改善されることから、ICS早期介入は臨床症状の改善だけではなく、気道リモデリングを改善させる可能性を示唆している。

b) 花粉症（アレルギー性鼻炎）

アレルギー性鼻炎の発症には、特異IgE抗体価の上昇が先行してみられ、この抑制がアレルギー性鼻炎発症の抑制に働く可能性が示唆された。さらにアレルギー性鼻炎発症の抑制は喘息発症の抑制につながる事が期待される。また、MMP-9遺伝子多型は小児花粉症の感受性遺伝子であることが示唆されたが、さらに症例を重ねて検討することが必要である。

c) アトピー性皮膚炎

本研究によって、AD患者の表皮ケラチノサイトによるNGFの産生亢進が定量的にされ、その値は皮膚炎の重症度やかゆみの強さおよび末梢血好酸球数と相関を示した。さらに治療による症状の軽快とともに2週間という早期にNGF値が低下したことから、角層のNGF定量は今後AD

治療におけるバイオマーカーとなりうる事が示された。また、今回の評価ではAD患者では精神心理状態の悪化がIgE産生を亢進し、NK活性と相関することは、新たな発見であり臨床的な検討が待たれる。

d) 食物等アレルギー

早期治療群に比較し、非早期治療群では卵や牛乳などの主要原因抗原の耐性獲得が遅れ、また特異的IgE抗体価は低下傾向が認められなかった。その理由として原因抗原暴露が長期に渡ったこと、適切な処置がなされずアトピー性皮膚炎のコントロールが不良であったことが考えられた。またダニ抗原の暴露もアトピー性皮膚炎のコントロールに影響していた可能性あるいはバリア機能の破綻によりダニ抗原の曝露が増大していた可能性も考えられ、環境要因も、即時型を呈していない乳児期に湿疹で発症した食物アレルギー児では重要な悪化要因であることも示唆された。

薬物アレルギーでは、薬物アレルギーのうちでも生命に直結しうるアナフィラキシーの病態解明や医療従事者への啓発が特に重要とする根拠を、臨床に即した見地から提示しているものと考えられる。

3). 医師向け喘息問診票と患者向けコントロール評価のための問診票

a) 医師向け喘息問診票

Easy Asthma ProgramTM (EAP)の日本語版もとに、JGL2006の重症度の分類（未治療の場合と治療中の場合）を考慮し最終案をまとめたが、使用した医師からの評価を整理して、より使用しやすく評価の高いものにすることが今後とも必要である。

b) 患者向けコントロール評価のための問診票

すでに海外で作成され科学的評価がなされているACTを用いた。GINAのコントロール評価との乖離、呼吸機能の評価が不十分な点を承知した上で使用することが必要と考えられる。また、小児用のC-ACTは、作成そのものが評価に値するが、コントロール良好と不良の境界については、今後検証することが必要と考えられる。

4) 作成した資料の評価

ACTの点数とPEFの測定値が記入可能になった喘息日記とぜん息カード（患者個人の日常の治療内容、急性増悪時の通常への対応と注意点、

合併症などの診療情報、かかりつけ医および救急時の受診先などに関する情報などが含まれている)については、過去の実績から大きな問題はないものと考えられる。

5) 病診連携のネットワーク構築

本研究班の成果として、実際の日常診療に役立つ治療指針の作成にも寄与する内容となる「病診連携の実行指針」を作成したが、今後指針を実行することによる検証が必要である。

6) 「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」

「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」の評価は、作戦に参加している自治体がまだ少ないので困難である。しかし、本研究班がその内容に沿った喘息の診療を実行しており、その内容はJGL2006の実行と言う点で共通であることから、本指針の内容についての評価はある程度可能である。ゼロ作戦成功の鍵となるのは、国の支援、平易で単純で実行可能な作戦内容にある。そして、作戦の成否の主要評価項目には、喘息死が挙げられる。喘息死は、2005年(平成17年)に3198名であったのが、2006年2778名、2007年2540名と順調に減少している。しかし、ゼロという大きな目標に近づくには、さらに行政を含めた形で作戦が実行されることが必要であろう。ゼロ作戦推進委員の役割は大きいと考えられる。

7) 基礎的研究課題

a) 喘息に関連する遺伝的背景の把握

体質で表現される遺伝的背景と喘息およびその表現型との関係を解明することは、喘息の早期診断、早期治療、寛解や難治化の予測、薬物への反応性の予測などを可能にする。そして、適切な薬物による個別化医療、喘息の予後改善、喘息死の防止の実現に大きく貢献することが期待される。重要なことは、研究者の発見した疾患に関連する遺伝子多型を個別ではなく、共通の検体で同時に解析することである。今回の研究を通じて新たに発見された知見も含めて、さらに遺伝子多型のパネル化を推進し検討を重ねることが今後とも必要である。

b) 環境中のアレルゲン量の測定

アレルギー疾患においては、原因抗原すなわちアレルゲンへの曝露を回避することが薬物療

法とともに重要である。そして環境整備の客観化には、整備の対象となるアレルゲン量が環境中で減少することを確認することが必要である。さらに目指すところである、環境整備の結果がどの位臨床的な改善をもたらすかを評価することが必要である。本研究の結果は、室内環境アレルゲンの曝露と感作状況は成人喘息患者のコントロールレベルに影響をおよぼさない可能性を示唆した。その要因のひとつに対象患者のコントロールが非常に良好であったために室内環境アレルゲンの影響を受けなかった可能性が挙げられる。吸入ステロイドを中心とした治療により実に半数以上の患者でトータルコントロールが達成されていた。また、スパイロメトリーやピークフローモニタリング、あるいは、呼気中NO濃度に代表される気道炎症に関連したパラメーターも相応に良好であった。トータルコントロール群の吸入ステロイドの投与量がコントロール不十分群と比較して有意に高用量であったことはそれを物語っている。

ペット飼育群と非飼育群の比較でも同様に、Fel d 1とCan f 1は有意に飼育群で高値であったが、喘息のコントロールレベルには両群間に有意差はなかった。この結果はペットを飼育する患者にはある意味朗報ともいえよう。つまり、ペット飼育の中止に消極的な喘息患者に対して、飼育の継続を希望するなら喘息コントロールを達成することが必要であること。そのため吸入ステロイドを中心とした治療を強化し、服薬とピークフローモニタリングを中心とした自己管理の徹底が不可欠であること。これらを患者教育に活用できる可能性が示唆された。そして、成人喘息患者に対して環境整備が不要であることを意味するものではないことを銘記する必要がある。本研究の成果としてテープによりダニ抗原の定量を可能にしたことは大きな成果であり、環境整備の治療効果への寄与の程度をさらに明らかにするものと期待される。

c) マウスによる抗原曝露誘発試験法の確立

抗原の同定に抗原曝露試験が想起されるが、実際には被験者に苦痛と危険を伴い、汎用されるものではない。しかし、何らかの方法で抗原曝露でアレルギー症状が誘発されることが原因抗原の断定には必要とされる。過敏性肺炎では極めて容易に病変が惹起された方法であるが、喘息では少し工夫を要する状況にある。

8) 今後の展望

本研究の大きな成果の1つは、この従来の国内外のガイドラインの不足しているところを補い、さらに実用性の高い基準を提示することができた点である。さらにガイドラインをいかに実行するかという方策を、「喘息死ゼロ作戦の実行のための指針」の作成、およびその指針で記述した EAP、ACT、C-ACT、喘息日記、ぜん息カードなどの資材の作成と供給、病診連携の実行などにより具体化したことも、大きな成果と考えられる。さらにこの成果は、ガイドラインに沿った長期管理が自己管理に基づいて実行されることに繋がるものである。そして、作成されたガイドラインの普及と実行の促進、診療体系の整備と適切な診療の実践をもたらし、喘息死ゼロを目標とする疾患予後の改善、診療の効率の改善と適正化による医療費の節約、患者個人だけでなく国全体としての大きな負担軽減に寄与するものと考えられる。

本研究の中の基礎研究では、喘息の発症、重症度、予後などに関連する遺伝子の追求、環境中のアレルギーのアレルゲンが定量できる高感度で簡便な方法の開発、その臨床応用と臨床的評価において、世界に先駆けた内容の成果が得られている。遺伝的背景からの検討では新たに CCL5 のプロモーター領域と IL17F 蛋白、IL-13 intron に疾患の表現型に関与する遺伝子多型が発見された。また遺伝子多型のパネル化は、これまで個別に行われた研究成果の集約であり、今後の疾患関連遺伝子の研究分野の発展に大きく貢献し、個別化医療の実現に寄与することが期待される。アレルギーの治療においてアレルゲンを回避することは、薬物療法とともに重要な位置を占めるものである。環境中のアレルゲン量の簡易定量法の確立は、環境整備の客観的評価を容易にし、その臨床的効果の検証を可能にし、環境整備の評価を盛り込んだ日常診療の実現に大きく寄与するものである。SCID マウスによる抗原曝露誘発試験法は、まだ世界でも報告がなく、すでに有意な結果が得られている過敏性肺炎に関しては成果として報告することが急がれる。方法が確立されれば、危険を伴う抗原曝露試験に代えて、アレルギー疾患の原因抗原の同定において貢献することが期待される。

以上のような本研究における成果の多くは、今後のガイドラインの改訂や新たな研究成果とともに進化することが求められている。アレルギー疾患の臨床において、早期診断基準、重症度の評価基準の確立と早期治療の実行は、ガイドラインの完成度を増す上でも重要な事項である。臨床的テーマに沿った個別研究における成果は、今後の発展を約束するものが多く、さらに完成度の高い成果が期待される。そして、各研究成果が集約され、その集大成として作成される指針が、将来にわたって既成のガイドラインとともに普及し実行されることが望まれる。そして最終的には、ガイドラインの中に組み込まれることが期待される。とくに喘息については、喘息死ゼロという究極の目標を定め、目標達成に向けた作戦と資材を具体的に提示したので、後はこの作戦に各自自治体が参加して、国全体で実行されることを目指すことが必要である。そして、その結果をしっかりと評価し、より完成度の高い作戦を確立することが必要である。基礎研究における成果は、個別研究で有意な結果を示した遺伝子多型のパネル化は、盲目的ではなく候補遺伝子を絞った網羅的解析を可能にし、臨床的な表現型の解析も含めて、臨床に繋がる展開が大いに期待される。環境中のアレルゲン量のモニターは臨床的意義の検証を経て、今後アレルギー疾患の診療のなかに組み込まれる可能性がある。またアレルギー疾患の個別化医療の実現に貢献することが期待される。SCID マウスによる抗原曝露誘発試験法の確立は、危険を伴う抗原曝露試験に代わる、アレルギー疾患の原因抗原の同定方法として、将来にわたり貢献することが期待される。

E. 結論

申請したプロジェクト研究計画に沿って、各班員が精力的に研究を進めてきた。研究班の成果として、「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」、EAP、ACT、「喘息日記」、「ぜん息カード」などの資材の選定や作成、「病診連携の実行指針」、そして「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」を完成した。厚生労働省の調査結果では喘息死が経年的に減少しており、本研究プロジェクトが実地医療の改善に少なからず寄与していることが示唆された。喘息死がさらにゼロに近づくためには、医療担当者間で

の協力とともに、行政と医療担当者とのさらに強い協力体制の推進が必要と考えられた。本研究の評価には、今後ともさらに症例数を増やし参加する自治体も増やして、多くの方面からの検証が必要である。そして、一層完成度の高い内容の指針を作成するためには、臨床的な研究とともに基礎的研究をさらに重ねて最終的な結論に到達し、その成果を指針に反映することも今後の大きな課題となると考えられる。本研究は、アレルギー疾患の領域における第一人者の力を結集することに成功し、多くの成果を挙げ、将来に向けた新たな研究の方策と可能性、臨床と基礎のトランスレーションの具体化などを提示し、有意義な内容を残すことができたと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

平成 18 年(2006)

1. Suzukawa M, Komiya A, Iikura M, Nagase H, Yoshimura-Uchiyama C, Yamada H, Kawasaki H, Ohta K, Matsushima K, Hirai K, Yamamoto K, Yamaguchi M. Trans-basement membrane migration of human basophils: role of matrix metalloproteinase-9. *Int Immunol.* 18(11):1575-83. 2006
2. Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, Bachert C, Baena-Cagnani CE, Bouchard J, Bunnag C, Canonica GW, Carlsen KH, Chen YZ, Cruz AA, Custovic A, Demoly P, Dubakienė R, Durham S, Fokkens W, Howarth P, Kemp J, Kowalski ML, Kvedariene V, Lipworth B, Lockey R, Lund V, Mavale-Manuel S, Meltzer EO, Mullol J, Naclerio R, Nekam K, Ohta K, Papadopoulos N, Passalacqua G, Pawankar R, Popov T, Potter P, Price D, Scadding G, Simons FE, Spicak V, Valovirta E, Wang DY, Yawn B, Yusuf O; GA2LEN. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). *Allergy.* 61(9):1086-96. 2006
3. Adachi T, Hanaka S, Yano T, Yamamura K, Yoshihara H, Nagase H, Chihara J, Ohta K. The role of platelet-derived growth factor receptor in eotaxin signaling of eosinophils. *Int Arch Allergy Immunol.* 140 Suppl 1:28-34. 2006
4. Komiya A, Nagase H, Okugawa S, Ota Y, Suzukawa M, Kawakami A, Sekiya T, Matsushima K, Ohta K, Hirai K, Yamamoto K, Yamaguchi M. Expression and function of toll-like receptors in human basophils. *Int Arch Allergy Immunol.* 140 Suppl 1:23-7. 2006
5. Yamashita N, Tashimo H, Matsuo Y, Ishida H, Yoshiura K, Sato K, Yamashita N, Kakiuchi T, Ohta K. Role of CCL21 and CCL19 in allergic inflammation in the ovalbumin-specific murine asthmatic model. *J Allergy Clin Immunol.* 117(5):1040-6. 2006
6. Yamashita N, Tashimo H, Ishida H, Matsuo Y, Tamauchi H, Terashima M, Yoshiwara I, Habu S, Ohta K. Involvement of GATA-3-dependent Th2 lymphocyte activation in airway hyperresponsiveness. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 290(6):L1045-51. 2006
7. Samson KT, Minoguchi K, Tanaka A, Oda N, Yokoe T, Yamamoto Y, Yamamoto M, Ohta S, Adachi M. Inhibitory effects of fluvastatin on cytokine and chemokine production by peripheral blood mononuclear cells in patients with allergic asthma. *Clin Exp Allergy.* 36:475-82, 2006
8. Sano Y, Adachi M, Kiuchi T, Miyamoto T. Effects of nebulized sodium cromoglycate on adult patients with severe refractory asthma. *Respir Med.* 100:420-33, 2006
9. Adachi M, Ohta K, Morikawa A, Nishima S. *Asthma Insights & Reality in Japan 2005.* 55:1340-3, 2006
10. Adachi M. Management of bronchial asthma. 55:517-21, 2006
11. Wang, X., J. Saito, T. Ishida, and M. Munakata. 2006. Polymorphism of egfr Intron1 is associated with susceptibility and severity of asthma. *J Asthma* 43(9):711-5.
12. Ohtsuka, Y., X. T. Wang, J. Saito, T. Ishida, and M. Munakata. 2006. Genetic linkage analysis of pulmonary fibrotic response to

- silica in mice. *Eur Respir J* 28(5):1013-9.
13. Munakata, M., Y. Harada, T. Ishida, J. Saito, A. Nagabukuro, H. Matsushita, N. Koga, M. Ohsaki, K. Imagawa, and T. Shiratsuchi. 2006. Molecular-based haplotype analysis of the beta 2-adrenergic receptor gene (ADRB2) in Japanese asthmatic and non-asthmatic subjects. *Allergol Int* 55(2):191-8.
 14. Munakata, M. 2006. Airway remodeling and airway smooth muscle in asthma. *Allergol Int* 55(3):235-43.
 15. Matsukuma E, Kato Z, Omoya K, Hashimoto K, Li A, Yamamoto Y, Ohnishi H, Hiranuma H, Komine H, Kondo N. Development of fluorescence linked immunosorbent assay (FLISA) for high throughput screening (HTS) of interferon- gamma. *Allergology International*.55 : 49-54 (2006) .
 16. Kaneko H, Matsui E, Asano T, Kato Z, Teramoto T, Aoki M, Kawamoto N, Lian LA, Kasahara K, Kondo N. Suppression of IFN-gamma production in atopie group at the acute phase of RSV infection. *Pediatr Allergy Immunol*. 17:370-375(2006)
 17. Motohiro Ebisawa: Management of Food Allergy: "Food Allergy Management Guideline 2005" by National Food Allergy Research Group Supported by the Ministry of Health, Welfare, and Labor: *Korea Journal of Asthma, Allergy and Clinical Immunology* 26(3), 177-185, 2006
- 平成 19 年(2007)
1. Suzukawa M, Komiya A, Yoshimura-Uchiyama C, Kawakami A, Koketsu R, Nagase H, Iikura M, Yamada H, Ra C, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. IgE- and FcepsilonRI-mediated enhancement of surface CD69 expression in basophils: role of low-level stimulation. *Int Arch Allergy Immunol*. 143 Suppl 1:56-9. 2007
 2. Ueki S, Kato H, Kobayashi Y, Ito W, Adachi T, Nagase H, Ohta K, Kayaba H, Chihara J. Anti- and proinflammatory effects of 15-deoxy-delta-prostaglandin J2(15d-PGJ2) on human eosinophil functions. *Int Arch Allergy Immunol*. 143 Suppl 1:15-22. 2007
 3. Tamura G, Ohta K. Adherence to treatment by patients with asthma or COPD: Comparison between inhaled drugs and transdermal patch. *Respir Med*. 101(9):1895-902. 2007
 4. Tashimo H, Yamashita N, Ishida H, Nagase H, Adachi T, Nakano J, Yamamura K, Yano T, Yoshihara H, Ohta K. Effect of Procaterol, a beta(2) Selective Adrenergic Receptor Agonist, on Airway Inflammation and Hyperresponsiveness. *Allergol Int*. 56(3):241-7. 2007
 5. Adachi M: Efficacy and safety of inhaled ciclesonide compared with chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate in adults with moderate to severe persistent asthma. *Respirology*. 12(4),573-580, 2007
 6. Tanaka A, Minoguchi K, Samson KT, Oda N, Yokoe T, Tazaki T, Yamamoto Y, Yamamoto M, Ohta S, Adachi M. Inhibitory effects of suplatast tosilate on the differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells from patients with asthma. *Clin Exp Allergy*. 37:1083-9, 2007
 7. Yoshikawa, M., N. Sukoh, K. Yamazaki, K. Kanazawa, S. Fukumoto, M. Harada, E. Kikuchi, M. Munakata, M. Nishimura, and H. Isobe. 2007. Diagnostic value of endobronchial ultrasonography with a guide sheath for peripheral pulmonary lesions without x-ray fluoroscopy. *Chest* 131(6):1788-93.
 8. Wang, X., J. Saito, Y. Tanino, T. Ishida, T. Fujita, and M. Munakata. 2007. Mannose binding lectin gene polymorphisms and asthma. *Clin Exp Allergy* 37(9):1334-9.
 9. Takahashi, T., I. Wada, Y. Ohtsuka, M. Munakata, Y. Homma, and Y. Kuroki. 2007. Autoantibody to alanyl-tRNA synthetase in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 12(5):642-53.
 10. Tachihara, M., T. Ishida, K. Kanazawa, A. Sugawara, K. Watanabe, K. Uekita, H. Moriya, K. Yamazaki, F. Asano, and M. Munakata. 2007. A virtual bronchoscopic navigation system under X-ray fluoroscopy for

- transbronchial diagnosis of small peripheral pulmonary lesions. *Lung Cancer*.
11. Saito, J., S. Sato, H. Hasunuma, Y. Ishimaru, H. Kanegae, S. Kudo, and M. Munakata. 2007. Off-line fractional exhaled nitric oxide measurement is useful to screen allergic airway inflammation in an adult population. *J Asthma* 44(10): 805-10.
 12. Ishikawa, K., H. Kaneko, M. Oikawa, T. Ishii, M. Yoshikawa, O. Yamaguchi, S. Ishikawa, M. Mitsugi, M. Munakata, and Y. Maruyama. 2007. Pulmonary capillary bleeding in a patient with severe left ventricular failure after acute myocardial infarction under anti-thrombotic therapy. *Intern Med* 46(11):721-6.
 13. Yamamoto H, Okamoto Y, Horiguchi S, Kunii N, Yonekura S, Nakyama T. Detection of natural killer T cells in the sinus mucosa from asthmatics with chronic sinusitis. *Allergy* 62:1451-1455.2007
 14. Kaoru Ohtaki, Michiko Aihara, Hinako Takahashi, Hiroyuki Fujita, Kazuo Takahashi, Toshiya Funabashi, Tsutomu Hirasawa, Zenro Ikezawa: Effects of tributyltin on the emotional behavior of C57BL/6 mice and the development of atopic dermatitis-like lesions in DS-*Nh* mice, *J Dermatol Science*, 47:209-216,2007.
 15. Komata T, Söderström L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M: The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age, *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119(5): 1272-4
 16. Tachimoto H, Ebisawa M: Effect of Interleukin-13 or TNF- α on Eosinophil Adhesion to Endothelial Cells under Physiological Flow Conditions, *Int Arch Allergy Immunol*. 2007; 143(suppl1):33-7
 17. Tachimoto H, Ebisawa M, Bochner BS: CCR3-active chemokines influence eosinophil adhesion to endothelial cells under static and flow conditions, *Clinical and Experimental Allergy Reviews*. 2007; 7(1): 1-4
 18. K. Hatsushika, T. Hirota, M. Harada, M. Sakashita, M. Kanzaki, S. Takano, S. Doi, K. Fujita, T. Enomoto, M. Ebisawa, S. Yoshihara, H. Sagara, T. Fukuda, K. Masuyama, R. Katoh, K. Matsumoto, H. Saito, H. Ogawa, M. Tamari, and A. Nakao: Transforming growth factor- β 2 polymorphisms are associated with childhood atopic asthma, *Clinical and Experimental Allergy*. 2007; 37(8): 1165-74
 19. Ohshima Y, Yamada A, Tokuriki S, Yasutomi M, Omata N, Mayumi M. Transmaternal exposure to bisphenol A modulates the development of oral tolerance. *Pediatr Res* 62:60-64(2007)
 20. Tokuriki S, Ohshima Y, Yamada A, Ohta N, Tsukahara H, Mayumi M. Leukotriene D4 enhances the function of endothelin-1-primed fibroblasts. *Clin Immunol* 125:88-94(2007)
- 平成 20 年 (2008)
1. Kawakami A, Koketsu R, Suzukawa M, Nagao M, Hiraguchi Y, Tokuda R, Fujisawa T, Nagase H, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. Blocking antibody is generated in allergic rhinitis patients during specific immunotherapy using standardized Japanese cedar pollen extract. *Int Arch Allergy Immunol*. 146 Suppl 1:54-60. 2008
 2. Kawakami A, Suzukawa M, Koketsu R, Komiya A, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. Enhancement of basophil apoptosis by olopatadine and theophylline. *Allergy Asthma Proc*. 29(3):322-8. 2008
 3. Adachi M, Aizawa H, Ishihara K, Ohta K, Sano Y, Taniguchi H, Nakashima M. Comparison of salmeterol/fluticasone propionate (FP) combination with FP+sustained release theophylline in moderate asthma patients. *Respir Med*. 102(7):1055-64. 2008
 4. Suzukawa M, Iikura M, Koketsu R, Nagase H, Tamura C, Komiya A, Nakae S, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. An IL-1 cytokine member, IL-33, induces human basophil activation via its ST2 receptor. *J Immunol*. 181(9):5981-9. 2008
 5. Suzukawa M, Koketsu R, Iikura M, Nakae S, Matsumoto K, Nagase H, Saito

- H, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. Interleukin-33 enhances adhesion, CD11b expression and survival in human eosinophils. *Lab Invest.* 88(11):1245-53. 2008
6. Tsurikisawa N, Tsuburai T, Akiyama K, et al. Prognosis of adult asthma after normalization of bronchial hyperresponsiveness by inhaled corticosteroid therapy. *J Asthma*, 45: 445-451, 2008
 7. Adachi M: Comparison of salmeterol/fluticasone propionate (FP) combination with FP + sustained release theophylline in moderate asthma patients. *Respiratory Med*, 2864, 1-10, 2008
 8. Adachi M: Increase in Reactive Oxygen Metabolite Level in Acute Exacerbations of Asthma. *Int Arch Allergy and Immunology*, 146(1), 67-72, 2008
 9. Watanabe, K., T. Ishida, A. Sugawara, M. Tachihara, and M. Munakata. 2008. An adult case of plastic bronchitis. *Intern Med* 47(17):1549.
 10. Wang, X., Y. Ohtsuka, K. Kimura, H. Kaji, J. Saito, Y. Tanino, T. Ishida, and M. Munakata. 2008. Mannose-binding lectin gene polymorphisms and the development of coal workers' pneumoconiosis in Japan. *Am J Ind Med* 51(7):548-53.
 11. Sato, S., J. Saito, Y. Sato, T. Ishii, W. Xintao, Y. Tanino, T. Ishida, and M. Munakata. 2008. Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide for diagnosing prolonged cough. *Respir Med* 102(10):1452-9.
 12. Inoue, K., X. Wang, J. Saito, Y. Tanino, T. Ishida, D. Iwaki, T. Fujita, S. Kimura, and M. Munakata. 2008. Plasma UGRP1 Levels Associate with Promoter G-112A Polymorphism and the Severity of Asthma. *Allergol Int* 57(1):1-20.
 13. Tadaki H, Mochizuki H, Muramastu R, Hagiwara S, Mizuno T, Arakawa H, Morikawa A.: A flow- and pressure-controlled offline method of exhaled nitric oxide measurement in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008
 14. Bai CY, Matsui E, Ohnishi H, Kimata K, Kasahara K, Kaneko H, Kato Z, Fukao T, Kondo N: A Novel Polymorphism in the 5-lipoxygenase Gene Associated with Bronchial Asthma in Japanese Children. *Int J Mol Med* 21: 139-144 (2008)
 15. Kondo M, Kaneko H, Fukao T, Suzuki K, Sakaguchi H, Shinoda S, Kato Z, Matsui E, Teramoto T, Nakano T, Kondo N: The response of bovine beta-lactoglobulin-specific T-cell clones to single amino acid substitutions of T-cell core epitope. *Pediatric Allergy and Immunology* 19: 592-598 (2008)
 16. Kato Z, Stern JN, Nakamura HK, Kuwata K, Kondo N, Strominger JL. Positioning of autoimmune TCR-Ob.2F3 and TCR-Ob.3D1 on the MBP85-99/HLA-DR2 complex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 15523-15528 (2008)
 17. Kawamoto M, Matsui E, Kaneko H, Fukao T, Teramoto T, Kasahara K, Kondo N: IL-10 plays an important role as an immune-modulator in the pathogenesis of atopic diseases. *Molecular Medicine Reports* 1: 837-842 (2008)
 18. Arai T, Kaneko H, Ohnishi H, Matsui E, Fukao T, Kawamoto N, Kasahara K, Kondo N. Hypothermia Augments NF-kappa B Activity and the Production of IL-12 and IFN-gamma. *Allergol Int* 57: 331-338 (2008)
 19. Horiguchi S, Okamoto Y, Yonekura S, Okawa T, Yamamoto H, Kunii N, Sakurai D, Fujimura T, Nakazawa K, Yasueda H. (2007) A randomized controlled trial of sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. *International Archives of Allergy and Immunology* 146:76-84, 2008
 20. Ito T, Hasegawa A, Hosokawa H, Yamashita M, Motohashi S, Naka T, Okamoto Y, Fujita Y, Ishii Y, Taniguchi M, Yano I, Nakayama T. Human Th1 differentiation induced by lipoarabinomannan / lipomannan from *Mycobacterium bovis* BCG. *International Immunology* 20:894-860, 2008
 21. Richard E Goodman, Stefan Vieths, Hugh A Sampson, David Hill, Motohiro Ebisawa, Steve L Taylor & Ronald van Ree :

- Allergenicity assessment of genetically modified crops-what makes sense?. *nature biotechnology* 26(1) 73-81, 2008
22. Imamura T, Kanagawa Y, Ebisawa M.: A survey of patients with self-reported severe food allergies in Japan. *Pediatr Allergy Immunol.* 19(3) 270-4, 2008
 23. Omata N, Ohshima Y, Yamada A, Yasutomi M, Tokuriki S, Mayumi M. A case of milk-protein-induced enterocolitis associated with enterotoxigenic *E. coli* and MRSA infections. *Eur J Pediatr* 167:683-684 (2008)
 24. Kobata R, Tsukahara H, Ohshima Y, Ohta N, Tokuriki S, Tamura S, Mayumi M. High levels of growth factors in human breast milk. *Early Hum Dev.* 84:67-9 (2008)
 25. Yamada A, Ohshima Y, Yasutomi M, Ogura K, Tokuriki S, Naiki H, Mayumi M. Antigen-primed splenic CD8+ T cells impede the development of oral antigen-induced allergic diarrhea. *J Allergy Clin Immunol* (in press)
- [和文]
- 平成 18 年(2006)
1. 大田 健:小児アレルギー疾患の Early Intervention 気管支喘息 内科の立場から. *日本小児アレルギー学会誌* 20(1):66-70, 2006.
 2. 大田 健:キシナホ酸サルメテロール 喘息に対する吸入ステロイド薬との併用効果. *アレルギー・免疫* 13(10): 1440-1449, 2006.
 3. 秋山一男, 大田 健:喘息コントロール テストの有用性 喘息患者を対象とした インターネット調査による. *医薬ジャーナル* 42(8):2144-2153, 2006
 4. 沖和彦, 羽持匡彦, 大脇一郎, 井尻章悟, 植地泰之, 永田博, 大田 健:経口の喘息治療薬を中心とした治療法からキシナホ酸サルメテロールとプロピオン酸フルチカゾン併用療法に切り替えた場合の喘息治療目標への到達割合の検討. *アレルギー・免疫* 13(4):39-43, 2006
 5. 宮本昭正, 足立満, 大田 健, 田中亮子, 岡野英幸, 横森淳二, 加藤淳, 植地泰之, 永田博:気管支喘息患者に対するキシナホ酸サルメテロールとプロピオン酸フルチカゾン併用治療における喘息エピソード並びに喘息 QOL に対する効果の検討 (FIRST study). *アレルギー・免疫* 13(4): 1440-1449, 2006
 6. 足立満, 井上洋西, 田村弦, 佐野靖之, 大田 健, 中川武正, 伊藤幸治, 馬場研二, 平田一人, 東田有智, 中島重徳, 高橋清, 浅井貞宏, 宮本昭正:成人気管支喘息における感作アレルゲンの全国調査. *アレルギー・免疫* 13(4):548-554, 2006
 7. 寺本貴英, 青木美奈子, 松井永子, 近藤應, 川本典生, 金子英雄, 深尾敏幸, 近藤直実:III. RS ウイルス感染と喘息発症-感染による喘息の発症, 増悪の機序. *アレルギー・免疫* 13, 91-97 (2006)
 8. 近藤直実:1. 小児アレルギーと免疫遺伝学-アレルギーの病因・関連遺伝子と遺伝子学的分類の試み-. *小児科臨床* 59 増刊号 1209-1213 (2006)
 9. 岡本美孝, 米倉修二, 大川 徹, 堀口茂俊, 茶藪英明, 國井直樹, 山本陸三朗. 小児アレルギー性鼻炎の疫学調査の問題点(2007). *小児耳鼻咽喉科* 27: 62-66, 2006
 10. 海老澤元宏:食物アレルギーへの対応について-厚生労働科学研究班による「食物アレルギーの診療の手引き 2005」一, *アレルギー*-55(2) 107-114 (2006)
 11. 池松かおり, 田知本寛, 杉崎千鶴子, 宿谷明紀, 海老澤元宏:乳児期発症食物アレルギーに関する検討(第1報)-乳児アトピー性皮膚炎と食物アレルギーの関係一, *アレルギー*-55(2) 140-150 (2006)
 12. 池松かおり, 田知本寛, 杉崎千鶴子, 宿谷明紀, 海老澤元宏:乳児期発症食物アレルギーに関する検討(第2報)-卵・牛乳・小麦・大豆アレルギーの3歳までの経年的変化一, *アレルギー*-55(5) 533-541 (2006)
 13. 池田有希子, 今井孝成, 杉崎千鶴子, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏:食物アレルギー除去食中の保護者に対する食生活のQOL調査および食物アレルギー児の栄養評価, *日本小児アレルギー学会誌*

- 20(1) 119-126 (2006)
14. 海老澤元宏, 今井孝成: 食物アレルギー診療ガイドライン2005 解説 (I), 日本小児アレルギー学会誌 20(2) 178-180 (2006)
 15. 井口正道, 宿谷明紀, 小俣貴嗣, 田知本寛, 海老澤元宏: 入院加療した食物アレルギー合併乳児重症アトピー性皮膚炎患者に関する検討 (第1報), 日本小児科学会雑誌 110(11) 1534-1539 (2006)
 16. 井口正道, 宿谷明紀, 小俣貴嗣, 田知本寛, 海老澤元宏: 入院加療した食物アレルギー合併乳児重症アトピー性皮膚炎患者に関する検討 (第2報), 日本小児科学会雑誌 110(11) 1540-1544 (2006)
 17. 杉井京子, 田知本寛, 宿谷明紀, 鈴木誠, 海老澤元宏: 小児の口腔アレルギー症候群 (Oral Allergy Syndrome) と, 小児アレルギー疾患患児の各種花粉への感作状況, アレルギー55(11) 1400-1408 (2006)
 18. 富川盛光, 鈴木直仁, 宇理須厚雄, 粒来崇博, 伊藤節子, 柴田瑠美子, 伊藤浩明, 海老澤元宏: 日本における小児から成人のエビアレルギーの臨床像に関する検討, アレルギー55(12) 1536-1542 (2006)
 19. 小宮明子, 山口正雄. 特集アレルギー疾患. アレルギー疾患の治療薬-その選択も含めて. 医学と薬学. 55(1):22-31, 2006. 自然科学社. 2006年1月
 20. 山口正雄ほか. 第3章 喘息の危険因子 (共同執筆). 喘息予防・管理ガイドライン. 協和企画. 2006年5月25日
 21. 山口正雄. アナフィラキシーの新しい定義. MEDICO 37(5):153-156, 2006. 協和企画. 2006年5月
 22. 山口正雄. 12. 間質性肺疾患. 4. 薬剤性肺炎. 5. 放射線肺炎. 編著, 長瀬隆英, 永田泰自. 図解呼吸器内科テキスト. p219-222. 中外医学社. 2006年7月10日
 23. 小宮明子, 山口正雄. アレルギー性疾患の病態と最近の治療. 薬剤アレルギー. クリニカ. 33(4):234-239, 2006. トプロコ. 平成18年7月31日
 24. 山口正雄. 薬剤アレルギー. 第10章免疫・アレルギー疾患. 総編集, 北村聖. 臨床病態学2. 看護学教科書. p532-535. ヌーヴェルヒロカワ. 平成18年11月30日
 25. 山口正雄, 山本一彦. 総論: 2. 薬物アレルギーと蕁麻疹の狭間で. 皮膚科診療プラクティス 19巻: 蕁麻疹を極める. p. 12-17 文光堂. 2006年5月23日
- 平成19年(2007)
1. 大林王司, 中島幹夫, 長瀬洋之, 足立哲也, 大田 健: 長期の臨床経過をもつ原発性肺高血圧症の一例. 帝京医学雑誌 30 (3): 175-179, 2007
 2. 小島康弘, 足立哲也, 植木重治, 石田博文, 中島幹夫, 長瀬洋之, 大田 健: 野鳥の飼育により発症した鳥飼病の1例. アレルギーの臨床 27 (9): 717-721, 2007
 3. 石原享介, 西牟田敏之, 足立満, 大田 健, 森川昭廣, 鈴木栄一, 長谷川隆志, 亀井雅, 西川清: イージー・アズマ・プログラム(EAP)のパイロット試験結果 成人・小児気管支喘息において. Pharma Medica 25 (5): 89-95, 2007
 4. 大田 健, 石原享介, 足立満: 成人気管支喘息におけるサルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤(SFC)の長期投与患者の状態に応じた用量調節による実地医療に準じた治療の検討. アレルギー・免疫 14 (5): 635-647, 2007
 5. 長瀬洋之, 野田幸一, 吉原久直, 山村浩一, 矢野智湖, 植木重治, 石田博文, 大林王司, 中島幹夫, 足立哲也, 山口正雄, 大田 健: ウイルス性気道感染におけるマスト細胞の生体防衛的役割の検討. 呼吸26 (2Suppl): S13-S15, 2007
 6. 大林浩幸, 足立満, 一ノ瀬正和, 大田 健, 國分二三男, 佐野靖之, 田村弦, 東田有智, 平田一人, 安場広高: Hydrofluoroalukan-Beclo-methasone DipropionateとFluticasone Propionateの喘息気道炎症と健康関連QOL改善に対する多施設無作為比較試験結果. アレルギー 56 (6): 577-586, 2007
 7. 小島康弘, 足立哲也, 植木重治, 石田博文, 中島幹夫, 長瀬洋之, 大田 健: 野鳥の飼育により発症した鳥飼病の1例. アレルギーの臨床27 (9): 717-721, 2007

8. 釣木澤尚実, 秋山一男. 小児喘息の成人へのキャリーオーバーの予防. 小児科, 2007; 48: 25-35
9. 釣木澤尚実. Q&A客観的指標である気道過敏性テストが正常化した患者さんの病態について教えてください. 2007; 丹水社 Q&Aでわかるアレルギー疾患3: 236-238.
10. 釣木澤尚実. ヒスタミン・メサコリン・アセチルコリンを用いた気道過敏性試験の相違. アレルギーの臨床2007; 27: 163-168.
11. 西牟田敏之, 渡邊博子, 青柳正彦, 佐藤一樹, 根津櫻子. 小児喘息コントロールテストの評価尺度としての特性の検討. Phama Medica 2007 ; 25 : 131-137
12. 岡本美孝. (2007)小児アレルギー性鼻炎治療の今後の展望. JOHNS 23: 233-236.
13. 海老澤元宏: 食物アレルギーの疫学 (我が国と諸外国の比較), アレルギー. 2007 ; 56(1) : 10-7
14. 佐藤さくら, 田知本寛, 小俣貴嗣, 緒方美佳, 今井孝成, 富川盛光, 宿谷明紀, 海老澤元宏: 食物アレルギー患者へのエピペン®処方症例の検討, 日本小児アレルギー学会誌. 2007 ; 21(2) : 187-95
15. 今井孝成, 小俣貴嗣, 緒方美佳, 富川盛光, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏: 遷延する食物アレルギーの検討, アレルギー. 2007 ; 56(10) : 1285-92
16. 眞弓光文 小児喘息の早期診断と治療. アレルギー56: 1498-1501(2007)
17. 眞弓光文 喘息治療のエッセンシャルズ 2) 小児 (特に学童) 喘息について 呼吸器科11: 465-473(2007)
18. 眞弓光文 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005をどう読むか 第9章 乳児喘息の急性発作への対応と長期管理 日小ア誌 21: 228-234(2007)
19. 大嶋勇成 アレルギー性炎症の発症機序 日児誌 111:16-22(2007)
20. 大嶋勇成 気道構成細胞と喘息 樹状細胞喘息 20:17-21(2007)
21. 大嶋勇成 小児気管支喘息の急性発作への対応と治療: 救急外来・病院での対応 Pediatric Allergy for Clinicians 3:19-21(2007)
22. 大嶋勇成 日韓招待講演報告: Roles of dendritic cells in allergic inflammation: A new therapeutic target for bronchial asthma. 日小ア誌 21:345-352(2007)
23. 大嶋勇成 アレルギー疾患に対する免疫療法の現状と展望 日小ア誌 21:263-270(2007)
24. 大嶋勇成, 眞弓光文 衛生仮説とその検証呼吸器科モンディズィーズの診療: 気管支喘息のすべて p67-71(2007) 大田健, 一ノ瀬正和編 文光堂
25. 山口正雄. 特集アレルギー救急. 薬剤アレルギーへのアプローチ. レジデントノート. 8(10):1387-1392, 2007. 羊土社. 2007年1月1日
26. 山口正雄. 葉によるアレルギー. からだの科学. 252:66-69, 2007. 日本評論社. 2007年2月1日
27. 山口正雄. アレルギー診療の最新情報II. 臨床医のためのアレルギー検査. ドクターサロン. 51(3): 209-213, 2007. 杏林堂. 2007年2月20日
28. 山口正雄. 12. アレルギー疾患. 薬物アレルギー, 物理アレルギー. 今日の処方 第4版. p567-569, p570-571 南江堂. 2007年4月20日
29. 山口正雄, 平井浩一. 薬物アレルギー, 物理アレルギー. p625-627, p628. 今日の診断基準. 南江堂. 2007年6月10日
30. 山口正雄. -特集によせて-アレルギーの臨床抗原以外の増悪因子. 362(27): 582. 2. アレルギーの臨床喘息の増悪因子(成人). 27(8):589-593, 2007. アレルギーの臨床. 北隆館. 2007年7月30日
31. 山口正雄. I. 1. 内科学総論: 5)アレルギーに関与する細胞・分子. p. 31-35. II. 10. リウマチ性疾患およびアレルギー性疾患: 10-27薬物アレルギー. p. 1133-1136. 内科学第9版. 朝倉書店. 2007年9月
32. 山口正雄. 特集「アナフィラキシーにどう対応するか」. 1. 成人におけるアナフィラキシー反応の現状と対応: 抗生物質, 造影剤を中心に. アレルギーの臨床. 27(13):1003-1007, 2007. 北隆館
33. 村中正治, 山口正雄. 薬物アレルギー. 臨床アレルギー学. 改訂第3版. 宮本昭正監修. p410-423. 南江堂. 2007