トピックス

Ⅲ. 管理と治療の進歩

1. 早期介入治療とアウトグロウ

吉原 重美

要 旨

気管支喘息の早期介入には、アレルゲン感作前に喘息の発症を予防する（一次予防）、アレルゲン感作成立後に喘息の発症を予防する（二次予防）、喘息発症後の重症化防止と早期寛解を目的とする治療（三次予防）がある。すなわち、乳幼児期の早期介入は、喘息の発症、気道炎症および気道リモデリングの進展を抑制するのに重要な時期である。早期介入としてアレルゲン暴露、受動喫煙、気道ウイルス感染などの対策として環境整備がある。同時に、薬物を用いる早期介入として、抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体「パリビズマブ（製品名：シナジス®）」による重症細気管支炎の予防や皮膚乾燥症に対する保湿剤治療による一次予防、Th2 サイトカイン阻害薬による二次予防、さらに喘息を発症してしまった喘息児に対する発症後早期からの重症化・難治化予防として、吸入ステロイド薬、ロイコトリエン受容体などによる三次予防がある。また、小児期特有の喘息phenotypeを考慮した早期介入が重要である。

〔日内会誌 102：1384～1391, 2013〕

Key words 小児気管支喘息，早期介入，アウトグロウ，予防

はじめに

小児気管支喘息は、呼吸性喘鳴を伴う発作性の呼吸困難を繰り返す疾患であり、その発症には、遺伝因子（個体因子）と環境因子が複雑に絡み合っている。発症のリスク因子である個体因子と環境因子は、喘息の予防を含めた早期介入を考える際に避けることができない。小児喘息の予防には、発症そのものを阻止すること、発症後の増悪・重症化を予防することの両方が含まれる。これらは、発症の段階により、アレ

ルゲン感作前に行う一次予防、アレルゲン感作後かつ喘息発症前に行う二次予防、喘息発症後の重症化・難治化予防として行う三次予防に便宜的に分けられる。本稿では、これら一次から三次の予防について、特に薬剤による早期介入に的を絞り、臨床試験の結果を中心に紹介する（表）。

1. 薬剤における早期介入

1) 一次予防

一次予防とは、アレルゲン感作前に喘息の発

獨協医科大学小児科学

Bronchial Asthma : Progress in Diagnosis and Treatments. Topics : III. Care and Treatments ; 1. Early intervention and out-grow for pediatric asthma.

Shigemi Yoshihara : Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University, Japan.

表. 小児気管支喘息の一次、二次、三次予防

定義	一次予防 アレルギー感作前に喘息 の発症を予防する	二次予防 アレルギー感作後で喘息を発症 していない場合に、喘息発症を 予防する	三次予防 喘息発症後に増悪を予防する
呼吸症状（薬剤介入）	抗RSウイルス抗体	Th2 サイトカイン阻害薬 ヒスタミンH ₁ 拮抗薬	吸入ステロイド薬 ロイコトリエン受容体拮抗薬 DSCG など
皮膚症状（薬剤介入）	皮膚乾燥症・乳児湿疹の 軟膏治療		
対策（環境整備）	アレルギー、受動喫煙、気道ウイルス感染などの回避		

DSCG：クロモグリク酸ナトリウム

（文献 29 引用の一部改変）

症を予防することで、特に喘息発症のハイリスク児において重要となる。

（1）抗RSウイルス（RSV）ヒト化モノクローナル抗体

抗RSVヒト化モノクローナル抗体であるパリビズマブによる喘息発症予防効果について、Simoesら¹⁾は、早産児に対する6カ月間のパリビズマブ投与により、その後の反復性喘鳴の発症を予防できるかを検討した。試験デザインは、多施設、多国籍による追跡期間2年のmatched double cohort試験で、一次エンドポイントは反復性喘鳴の発症である。喘鳴の定義は次のとおりである。喘鳴：少なくとも1週間の無症状期間の後に喘鳴が1日以上持続、反復性喘鳴：12カ月間に3回以上の喘鳴発症（主治医判定の必要なし）、主治医判定による反復性喘鳴：12カ月間に3回以上の主治医判定による喘鳴発症。その結果反復性喘鳴の発症率は、パリビズマブ投与群では保護者が報告した反復性喘鳴も主治医判定による反復性喘鳴も、それぞれ約50%抑制されたことより、RSVによる重症細気管支炎を予防できれば、反復性喘鳴の発症は抑制されることが認められた。さらにSimoesら²⁾は、上記の詳細な解析を行い、アトピー素因の有無とパリビズマブによる反復性喘鳴の抑制に相関性がないことから、パリビズマブの臨床効果は、非アトピー

型の反復性喘鳴を有意に抑制することを報告した。一方、本邦ではダニアレルギーにより感作されたアトピー型喘息が多いことが特徴である。そこで、在胎週数33～35週で出生した早産児にパリビズマブの投与後3年間、満1歳から満3歳までの反復性喘鳴の発症およびアトピー型喘息の発症と、RSVの関連について検討するプロスペクティブスタディを2008年に開始した。小児科領域および新生児領域の医療に携わる専門医によるScientific Committee of Recurrent Wheezing (SCREW) 研究会を立ち上げ、アレルギー、呼吸器、感染症、新生児専門の代表のメンバーで、Simoesらのアドバイスを受け本研究の問題点を改善し、より良いプロトコルを作成した。参加施設全62施設の協力を得て検討中の、パリビズマブ投与群345例と非投与群95例における3歳時点でのアンケート調査による成績では、医師の判断による反復性喘鳴の発症率は投与群で著明に抑制されている（図1）。Sigursら³⁾による疫学的な検討では、乳児期に重症RSV細気管支炎を発症した場合の7.5歳時の吸入アレルギー感作率は32%と、対照の14%に比べて高率であったと報告している。本邦では乳幼児期のアトピー型喘息は少ないが、学童期には9割に著増するのはダニの環境下であることが要因である。パリビズマブの早期投与が、乳児期

トピックス

図 1. 反復性喘鳴（医師判断）の発症割合

図 2. アトピー型喘息の発症割合

の重症RSウイルス重症細気管支炎による気道上皮剥離^{4,5)}によるアレルゲンの侵入，気道過敏性亢進やIFN- γ (interferon- γ) 産生低下によるTh2系サイトカインによるアレルギー性気道炎症の進展，すなわちアトピー型喘息の発症を抑制する可能性のある成績が得られている（図2）⁶⁾。

(2) 皮膚のスキンケア

乳幼児の皮膚は，機械的刺激に弱くデリケートなバリアである。乳幼児期の皮膚乾燥症の痒みによる掻破で，バリア障害が破綻し，抗原に曝露されると経皮感作が起こり，アトピー性皮膚炎や食物アレルギーが発症するという仮説⁷⁾があり，気管支喘息を含めたアレルギーマーチ進

展予防のために，正常な皮膚を保つことが重要であると考えられる。実際に，出生後から保湿剤を使用し皮膚乾燥症を予防するとアトピー性皮膚炎の発症が有意に予防できた報告がある⁸⁾。

2) 二次予防

二次予防とは，アレルゲン感作後ではあるが，喘息を発症していない場合に，発症を予防することである。喘息以外のアレルギー疾患に対して，抗アレルギー薬の投与を行うことで，喘息の発症を予防できるかどうかを検証した報告を紹介する。

(1) ヒスタミンH₁拮抗薬

ケトチフェンを，アトピー性皮膚炎の患児に

図 3. Th2 サイトカイン阻害薬による初回喘鳴抑制効果

* : $P < 0.01$

(文献 12 より引用)

1 年間投与したところ、IgE 高値の患児では喘息発症が有意に抑制されたとの報告⁹⁾、IgE 高値かつアレルギーの家族歴がある児にケトチフェンを 3 年間投与したところ、喘息発症を有意に抑制したとの報告¹⁰⁾があり、特に IgE 高値を示す低年齢児について、ケトチフェンには喘息発症予防の効果があると考えられる。同じくヒスタミン H₁ 拮抗薬であるセチリジンを、1 から 2 歳のアトピー性皮膚炎の患児を対象とし、18 カ月間投与した試験では、対象患児全体の解析では発症予防の効果が認められなかったが、ダニや花粉等に感作されているサブグループについて、喘息発症を防ぐ、もしくは発症を遅らせる効果が確認された¹¹⁾。

(2) Th2 サイトカイン阻害薬

著者らは、食物アレルギーの関与するアトピー性皮膚炎の患児を対象に、Th2 サイトカイン阻害薬であるトシル酸スプラタストと、ヒスタミン H₁ 拮抗薬のケトチフェンの 2 群に無作為に割り付け、治療開始から 4 年間のフォローアップを行い、喘息発症の予防効果を検討した。その結果、トシル酸スプラタスト群が、初回喘鳴の発症率を有意に抑制した (図 3)。また、投与半年後の採血で、好酸球比率や Th1/Th2 比がケトチフェン群と比べ有意に改善していることが明

らかとなった¹²⁾。

二次予防は、どのような薬剤により介入を行うかだけでなく、どのような患児を対象とするかが成否の鍵となる。これまでの臨床研究の報告から、アトピー性皮膚炎、家族の喘息歴などをもとに、適切な対象に対して早期から薬剤介入を行うことは、その後の発症予防に繋がると考えられる。適切な治療対象の選択基準、ハイリスク児の評価方法については、今後の課題である。

3) 三次予防

三次予防とは、喘息発症後の増悪予防および難治化・重症化の予防である。喘息発症後の薬剤介入については、最も強力な抗炎症作用を持つ吸入ステロイド薬 (ICS) の使用が基本となるが、一方で抗アレルギー薬による早期あるいは軽症からの介入は予防的な面での効果が期待できる。ここでは、クロモグリク酸ナトリウム (DSCG)、ロイコトリエン受容体拮抗薬 (LTRA)、ICS、Th2 サイトカイン阻害薬の薬剤介入試験から、特に早期介入による効果を検討した報告を中心に紹介する。

(1) クロモグリク酸ナトリウム (DSCG)

Konigらは、治療開始時平均 6.5 歳の喘息患児の治療歴 (平均 8.4 年) を後ろ向きに解析し、DSCG による長期管理の導入が遅れると、その後の症状や呼吸機能に悪い影響が出る可能性を指摘した¹³⁾。著者らは、喘息診断時の年齢が平均 2.1 歳の喘息児を対象に、DSCG による早期介入群 (喘息発症後 2 年以内に治療を開始) と対照群 (2 年以上経過してから治療を開始) を比較した後向き研究を行い、喘息発症から 2 年以内に DSCG 吸入を開始することで長期予後が改善することを示した¹⁴⁾。DSCG は、ICS よりも抗炎症効果が低いことが主な理由となり、世界的ガイドラインでは、その役割が縮小されていく傾向が認められる。一方、本邦では、サルブタモールと混合し吸入させる治療法¹⁵⁾ など、DSCG の実臨床で

トピックス

の使用法に他国と異なる特徴がある。DSCGは、軽症例に対する早期介入効果が期待できる薬剤であり、今後、気道ウイルス感染の抑制作用など、より良いエビデンスの報告により再評価される可能性もある。

(2) ロイコトリエン受容体拮抗薬 (LTRA)

LTRAについても、DSCGと同様に、抗炎症作用がICSより劣るため、ガイドラインでの扱いは乳幼児を除いて追加治療である。しかしながら、6～17歳の軽症・中等症持続型の喘息患者を対象としたICSとLTRAのクロスオーバー試験では、12.2%の患者はフルチカゾン (ICS) よりもモンテルカスト (LTRA) によく反応することが示された。この報告でSzefflerらは、呼吸機能の低下またはアレルギー性炎症マーカーの上昇を認める小児に対してはICSを投与すべきであるが、このような特徴を認めない患者に対しては薬剤への反応を評価しながらICSまたはLTRAのいずれかを選択するのが良いと提案している¹⁶⁾。また、LTRAについては、その投与の有無がRSウイルスによる細気管支炎後の呼吸器症状に影響を与えるのではないかという仮説が検証されている。RSウイルスによる細気管支炎で入院した3カ月から36カ月の乳幼児をモンテルカストまたはプラセボに割り付け、28日間投与したパイロット試験では、モンテルカストは細気管支炎後の呼吸器症状を抑制することが示された。残念ながら、この結果は、後に類似のデザインで実施された大規模試験において否定される¹⁷⁾。しかしながら、事後解析により、持続性の呼吸器症状を有する患者に限定すれば治療効果が得られる可能性が示されており、今後のさらなる検討が待たれる。著者らは、最近、LTRAを投与している群において、乳幼児の感冒に伴う喘息の増悪が抑制される早期介入の効果を報告した¹⁸⁾。

(3) 吸入ステロイド (ICS)

喘息発症後にICSによる早期介入を行うことの重要性については、ガイドラインにも記載され

ており、ほぼ異論のないところである¹⁹⁾。臨床試験結果の例として、3歳から11歳の喘息児を対象とした前向き試験で、治療によるFEV₁ (1秒量)の改善度が発症からICS治療開始までの期間と相関した、5歳から10歳を対象とした試験で、早期介入 (発症後2年以内) 群は、治療介入が遅い群に比べ、重篤な増悪の頻度が低く呼吸機能の改善が良かった、5歳から12歳の軽症および中等症喘息児への早期介入は、気道過敏性を改善し入院率および緊急受診率を抑制した、などが挙げられる。乳幼児については、どの年齢からICSによる早期介入を行うべきかという議論が必要となるが、上述のように、未就学児においても早期介入の効果は確認されている²⁰⁾。近年、著者らは夜間睡眠チェックノート²¹⁾をツールに用いた、乳幼児喘息の早期介入効果を検討した。LTRAの投与にもかかわらず、夜間睡眠障害の認める乳幼児喘息に対し、DSCGの追加治療と比較してブデソナイド懸濁液追加治療において、有意な喘息症状の抑制効果が得られた²²⁾。

(4) Th2 サイトカイン阻害薬

症状が安定した小児気管支喘息症例に対してトシル酸スプラタストの効果を検討したところ、症状コントロールという点ではLTRAと同じく治療期間中の症状コントロールが可能であった。一方Th1/Th2比はトシル酸スプラタスト投与により有意に上昇しTh2優位は改善した²³⁾。Th1/Th2比のTh2優位の改善が直ちに症状コントロールあるいはIgE値、好酸球数の低下に結びつくという結果は今回の検討では得られなかったが、長期的にその後のアレルギー進展を抑制する可能性があると考えられる。そこで、今後、トシル酸スプラタストの早期介入によるTh2優位の是正と気管支喘息治療効果の関連性について、Th1/Th2比の変動ならびに喘息症状を指標とした長期的なプロスペクティブスタディの成果が期待される。

(5) 新規薬剤の可能性

好酸球や好中球などの炎症細胞により下気道の気道上皮が傷害されると、サブスタンスPなどの神経ペプチドが無髄性知覚神経C線維より放出され、気道の神経原性炎症が起こる²⁴⁾。この気道炎症の持続は、気道過敏性の亢進にも影響を及ぼす。近年、大麻の鎮静作用主成分であるカンナビノイドの合成アゴニストが開発され、中枢神経領域では、すでにヒトにおける鎮静作用の臨床治験が開始されている。そこで著者らは、この合成アゴニストWIN55212-2を用いて、下気道の神経原性炎症抑制作用について検討した。その結果、WIN55212-2は、Maxiカリウムチャネルを活性化させ、無髄性知覚神経C線維のカンナビノイドB2受容体を介して、C線維神経終末でのカルシウムの流入を抑制することで神経ペプチドの放出を阻害し、神経原性炎症を減弱させることを明らかにした²⁵⁾。また、WIN55212-2は、非特異的刺激であるタバコの煙による神経原性炎症および特異的抗原刺激によるI型アレルギー反応に関与する神経原性炎症の両者を抑制することを報告した²⁶⁾。今後、ヒトにおいても同様の効果を示せば、カンナビノイドB2受容体刺激薬が新しいタイプの気道炎症抑制薬となり、喘息の予防効果が期待される。

2. 自然歴を変える可能性

上記に述べたようにICSの早期介入は、気管支喘息の重症・難治化を予防することは、可能である。さらに、その早期介入は、気管支喘息のアウトグローを促進できるか否かが注目されている。近年、喘息の危険因子を保有し、反復性の喘鳴を呈する乳幼児を対象としたPEAK (the Prevention of Early Asthma in Kids)、PAC (the Prevention of Asthma in Children)、IFWIN (the Inhaled Fluticasone Propionate in Wheezy Infants) の3つのICSを用いた早期介入試験が実施

された。結果は、残念なことに、ICSによる早期介入が喘息の「自然経過を変えられる」仮説を否定するものであった。Saganiらの検討では、早期介入に適した年齢は1~3歳であり、気道炎症が発現していないと推定される新生児に介入しても治療効果は認められないし、3歳以降に介入しても気道リモデリングが進行していれば、喘息の自然歴を修正するのは成人と同様に難しいと述べている。PEAKの対象は年齢が最も高く、気道リモデリングがある程度進行していたと推測される。治療期間中にはICSによる症状の改善効果が認められたことから、PEAKの結果は、喘息診断が困難な乳幼児であっても、4回以上の喘鳴を認め、modified-Asthma Predictive Index陽性例であれば、喘息への移行群と考えて、積極的にICSの投与を行うべきと解釈できる。また、PEAKでは月1回以上の発作があり、症状が十分にコントロールされていない時点でICSの投与を中止しており、投与中止が早すぎたために、喘息の自然歴が修正されなかったとも考えられる。PACの対象は生後1カ月の新生児であり、年齢が最も低く、一過性の喘鳴を呈しやすい集団を対象としていたため、ICSの効果は認められなかった。新生児を対象としているのに、吸入デバイスとしてpMDI (pressurized metered-dose inhaler) を用いている点も問題があったと考えられる。IFWINの対象は気道リモデリングが生じると推測される年齢であり、ICSが喘息の自然歴を改善するかどうかを検討する集団としては適していたと考えられる。しかし、ICS投与中止の時点では、中等症持続型と考えられる症例が多く、十分に症状をコントロールできていたのか疑問が残る。以上から、PEAK、PAC、IFWINの3試験の結果によって、ICSによる早期介入の有効性、すなわち「自然経過を変えられる」を完全に否定することはできないと考えられる。すなわち、早期介入に最適な年齢層、リスクファクターをもつ患児を対象とし、乳幼児に最適な

トピックス

図4. 乳幼児期の気管支喘息に対する薬物療法による早期介入

喘息の早期介入として、1) 皮膚バリア傷害によるアレルゲン感作成立に基づくアレルギーマーチの進展および2) ウイルス感染などによる気道粘膜上皮傷害にともなうアレルゲン侵入やTh2系リンパ球優位の慢性気道炎症による持続型喘息の両者に対する予防治療が重要である。

(文献29引用の一部改変)

剤型のICSあるいはロイコトリエン受容体拮抗薬やTh2サイトカイン阻害薬を用いて十分な症状および炎症のコントロールを実施する場合には、自然経過を変えられる可能性もあると考えられる^{20, 27)}。

おわりに

今までに述べてきた喘息の発症、増悪予防のための早期介入を図4にまとめた^{28, 29)}。乳幼児期の喘鳴には、低年齢児特有の一過性ウイルス性喘鳴が含まれるため、学童期以前に寛解する児も多い。一方で、学童期以降にアトピー性喘息へと移行する児もいる。また、乳児期の気道ウイルス感染が、気道樹状細胞を介してTh2リンパ球優位の気道炎症が惹起され、アトピー型喘息と同様の持続性の喘息に移行することも明らかになりつつある³⁰⁾。小児気管支喘息の早期介入

について、今後解決されるべき課題は、発症メカニズムの理解に基づく低年齢期におけるphenotype別リスク評価法、ハイリスク児に対する発症予防も含めた適切な早期介入の方法の2点と考えられる。早期にリスクを評価し、早期介入することが喘息の自然歴を変える可能性があり、今後の喘息発症予防およびアウトグロウの促進など、この分野の研究の進展が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Simoes EA, et al; Palivizumab Long-Term Respiratory Outcomes Study Group: Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. J Pediatr 151: 34-42, 2007.
- 2) Simoes EA, et al: The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. J Allergy Clin Immunol 126: 256-262,

- 2010.
- 3) Sigurs N, et al : Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 1501-1507, 2000.
 - 4) Yoshihara S, et al : Association of epithelial damage and signs of neutrophil mobilization in the airways during acute exacerbations of paediatric asthma. *Clin Exp Immunol* 144 : 212-216, 2006.
 - 5) Yamada Y, Yoshihara S : Creola bodies in infancy with respiratory syncytial virus bronchiolitis predict the development of asthma. Awarded article. *Allergol Int* 59 : 375-380, 2010.
 - 6) Yoshihara S : Early intervention for infantile and young childhood asthma. Joint Symposium 9 : Bronchial asthma under 5 years old, Congress of APAPARI 2011 and 48th JSPACI, A112, 2011.
 - 7) Lack G : Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 121 : 1331-1336, 2008.
 - 8) Simpson EL, et al : A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 63 : 587-593, 2010.
 - 9) Iikura Y, et al : Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis. *Ann Allergy* 68 : 233-236, 1992.
 - 10) Bustos GJ, et al : Prevention of asthma with ketotifen in preasthmatic children : a three-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 25 : 568-573, 1995.
 - 11) Warner JO : A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis : 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 108 : 929-937, 2001.
 - 12) Yoshihara S, et al : Early intervention with supatast tosilate for prophylaxis of pediatric atopic asthma : a pilot study. *Pediatr Allergy Immunol* 20 : 486-492, 2009.
 - 13) Konig P, Shaffer J : The effect of drug therapy on long-term outcome of childhood asthma : a possible preview of the international guidelines. *J Allergy Clin Immunol* 98 : 1103-1111, 1996.
 - 14) Yoshihara S, et al : Effects of early intervention with inhaled sodium cromoglycate in childhood asthma. *Lung* 184 : 63-72, 2006.
 - 15) Furusho K, et al : The combination of nebulized sodium cromoglycate and salbutamol in the treatment of moderate-to-severe asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol* 13 : 209-216, 2002.
 - 16) Szeffler SJ, et al : Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 115 : 233-242, 2005.
 - 17) Bisgaard H, et al : Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med* 178 : 854-860, 2008.
 - 18) Yoshihara S, et al : Inhibition of common cold-induced aggravation of childhood asthma by leukotriene receptor antagonists. *Allergol Int* 61 : 405-410, 2012.
 - 19) Yoshihara S : Early intervention for infantile and childhood asthma. *Expert Rev Clin Immunol* 6 : 247-255, 2010.
 - 20) 吉原重美 : 乳幼児の気管支喘息治療の現状と今後の展望. *日本小児アレルギー学会誌* 21 : 635-648, 2007.
 - 21) Yoshihara S, et al : Development and validation of a nighttime sleep diary in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol* 22 : 667-670, 2011.
 - 22) 吉原重美, 他 : 乳幼児気管支喘息の夜間睡眠障害に対するブデソニド吸入用懸濁液の有用性. *日本小児アレルギー学会誌* 24 : 753-762, 2010.
 - 23) Yoshihara S, et al : Usefulness of supatast tosilate, a Th2 cytokine inhibitor based on the Th1/Th2 ratio for allergic disease in children : a retrospective study. *Arzneimittelforschung* 61 : 421-424, 2011.
 - 24) 吉原重美 : 神経ペプチド. *日本小児呼吸器疾患学会誌* 8 : 8-19, 1997.
 - 25) Yoshihara S, et al : Cannabinoid receptor agonists inhibit sensory nerves activation in guinea-pig airways. *Am J Respir Crit Care Med* 170 : 941-946, 2004.
 - 26) Fukuda H, Yoshihara S : The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 inhibits antigen-induced plasma extravasation in guinea pig airways. *Int Arch Allergy Immunol* 152 : 295-300, 2010.
 - 27) 吉原重美 : アレルギー疾患治療のエンドポイント : 小児喘息. *アレルギー* 58 : 739-745, 2009.
 - 28) 吉原重美 : 乳幼児の気管支喘息におけるearly intervention. *医学のあゆみ* 233 : 99-105, 2010.
 - 29) 吉原重美 : 小児気管支喘息の予防. *日本小児科学会雑誌* 115 : 1035-1044, 2011.
 - 30) Sly PD, et al : Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 372 (9643) : 1100-1106, 2008.