

特集 アレルギー疾患の現状と治療

アレルギー疾患総論とアナフィラキシーについて

金 廣 有 彦

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 血液・腫瘍・呼吸器内科学

キーワード：アレルギー遺伝子，アナフィラキシー，ラテックス・フルーツ症候群，ハチ毒アレルギー，食物依存性運動誘発アナフィラキシー

はじめに

平成14年度厚生労働省「免疫・アレルギー疾患予防・治療研究事業」によると、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、花粉症、アトピー性皮膚炎など何らかのアレルギー疾患を有する人は成人の約22%、小児の約35%であり、生活習慣病とともにアレルギー疾患はまさに「現代の国民病」と言われる所以であるが、生活習慣病と異なり小児の罹患率が高い点が特徴である。このアレルギー疾患の増加は先進国に共通した現象であり、とくに病態の重症化、発症年齢の低年齢化には、食生活、居住環境、大気汚染、地球環境、感染症の減少などの環境要因やストレスの増加、若年化などに起因する免疫反応の変化および多様化など生体側の要因が深く関与していると考えられる。今後の患者数の持続的増加は、個人、家族の精神的荷重および経済的負担はもとより、医療費の増加による世界各国の社会経済に及ぼす影響も多大である。したがって、このようなアレルギー疾患の問題を総合的に解決するためには、治療のみでなくその発症予防に重点をおいた包括的なアレルギー研究体制および診療体制の早期確立が望まれる。岡山医学会雑誌では特集「アレルギー疾患の現状と治療」として、本号より3回にわたり皮膚科、耳鼻咽喉科、眼科、呼吸器内科、環境学の専門医の先生方から各領域におけるアレルギー疾患の現状と最新の治療についてご執筆頂く予定であるが、本稿ではアレルギー疾患に関する総論と各科に関連するアナフィラキシーを起す可能性のある特殊なアレルギー疾患について概説する。

アレルギー疾患と遺伝子

アレルギー疾患は家族集積性が認められることより、その発症には何らかの遺伝子が重要な役割を果たしている可能性が考えられている。たとえば、両親が喘息を有するときの喘息発病リスクは3～5倍程度高くなる。しかし一卵性双生児における喘息発症のリスクは、一方が喘息患者であるときでも7倍程度で、環境要因がほとんど同一であっても必ずしも100%ではないことや、喘息病態の多様性から喘息は多因子遺伝と考えられる。一方、スギ花粉症の患者はアレルギーの遺伝因子をもっていてスギ花粉の飛散期に発症するが、花粉の飛散しない季節には全く症状がでないなど、環境要因により発症が規定されることも明らかであり、アレルギー疾患は多彩な遺伝的要因と環境要因が複雑に絡み合って発症すると考えられる。将来アレルギー遺伝子が証明され、アレルギーの発症予知が可能となれば、環境対策を講ずることなどにより発症を予防することも不可能ではない。

アレルギーの病因遺伝子は、1989年 Oxford の Cookson らの「アトピー遺伝子は第11番染色体長腕(11q13)近傍に存在する」という報告<sup>1)</sup>以来、現在まで多くの報告がなされている。Shirakawa らはアトピー遺伝子が高親和性 IgE レセプター (FcεRI) β鎖分子をコードする遺伝子のきわめて近傍にあること<sup>2,3)</sup>、Marsh らは IgE 値と5q31との連鎖について、また最近では IL-4 レセプター (IL-4R) α鎖遺伝子変異、IL-13遺伝子変異や IL-12レセプター β2鎖遺伝子変異についての報告がなされている<sup>4)</sup>。さらに Holgate らは、460の白人家系のゲノムワイドスキャンより20q13上にある ADAM33遺伝子が気道過敏性亢進や気道リモデリング形成に重要な役割を果たしている可能性を報告している<sup>5)</sup>。その他ロイコトリエン

平成18年1月受理  
〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1  
電話：086-235-7227 FAX：086-232-8226  
E-mail：akanehir@md.okayama-u.ac.jp

C4合成酵素遺伝子や $\beta$ アドレナリンレセプターの遺伝子多型等についても報告されている。

## アレルギー疾患の診断へのアプローチ

アレルギー疾患の病態により発症機序は異なるが、即時型アレルギー反応にアレルギー特異的 IgE 抗体が関与していることに異論はない。粘膜や皮膚に存在する肥満細胞の表面に存在する FcεRI に結合したアレルギー特異的 IgE 抗体にアレルギーが再度結合することにより肥満細胞は活性化され、ヒスタミンやロイコトリエンなどのケミカルメディエーターが遊離されアレルギー反応がおこる。したがってアレルギー疾患の診断においては、原因アレルギーの検出、すなわち特異的 IgE 抗体検査が重要であり、特異的 IgE 抗体が陽性であれば、そのアレルギーが当該疾患の発症に関与している可能性が示唆される。その測定方法として、現在 IgE 抗体試験管内測定法および皮膚テストが利用できる。

IgE 抗体試験管内測定法には多くの種類 (CAP, MAST, AlaSTAT, オリトン IgE, ルミワード, QAS) があるが、現在最も広く使用されているのは、アレルギーを結合させる capacity の大きい担体を用いる CAP (capsulated hydrophilic carrier polymer) 法であり、高感度で173項目以上の抗原を測定可能である。一般に IgE 抗体試験管内測定で得られた特異的 IgE 抗体と皮膚テストとの間には有意な相関がみられるが、全く症状がないのに特異的 IgE 抗体を有していることがあるため、診断には臨床症状や他の検査法を併せて総合的に判断する必要がある。

皮膚テストには、プリックテスト (スクラッチテスト) と皮内反応があり、皮膚に存在する肥満細胞の表面に付着する IgE 抗体を検出する。プリックテストは、前腕手掌側の消毒した皮膚に約 3 cmの間隔でアレルギーエキスを滴下し、26G 程度の注射針で水平に近い角度で針を上向きにして表皮を刺し、上方に静かに跳ねて反応させる。また最近ではプリックテスト専用の針が使用可能となっている。スクラッチテストは逆に 26G の針で横に数 mm 程度傷をつけた後アレルギーエキスを滴下する。一方皮内反応は、ツベルクリン用注射器を用いて皮内にアレルギーエキスを 0.02ml 注入し 3 mm 程度の膨疹をつくり反応を観察するが、プリックテストに比較し皮内反応の感度が高いため、本反応に使用するアレルギーエキスの濃度は、プリックテストに

用いた濃度の 1/10000～1/1000 から開始し、陰性であれば10倍高い濃度を使用するのが安全である。判定は即時型反応が15～20分後、遅発型反応が6時間後、また真菌類は遅延型反応として24～48時間後に最終判定を行う。プリックテストの陽性基準は膨疹 5 mm 以上、発赤 (紅斑) 15mm 以上で、皮内反応では膨疹 10mm 以上または発赤 20mm 以上を用いることが多い。本邦の保険点数は1項目あたりプリックテストが27点、皮内反応が22点であるが、前述の CAP は1項目120点と高額であり、欧米では感受性、簡便性、コスト等より、特異的 IgE 抗体の検出方法としてまずプリックテストを施行することが推奨されている。しかし、皮膚テスト、とくに皮内反応はアナフィラキシーショックや喘息発作の危険性があり、これらに十分対応可能な準備が必要である。また、金属アレルギーに代表されるアレルギー性接触性皮膚炎の接触抗原に対する遅延型アレルギー反応の検索には貼付 (パッチテスト) を行う。

その他、鼻汁好酸球検査として、鼻汁をスライドグラスに塗布乾燥後、Hansel 染色 (エオジノステインにて染色) で好酸球を検鏡測定する非常に簡便な方法 (所要時間1分間程度) がありアレルギー性鼻炎の診断に有用である。ヒスタミン遊離試験あるいは誘発喀痰、呼気凝縮液や尿中のケミカルメディエーター、サイトカイン、また呼気中 NO なども診断、臨床経過に有用と思われるが、現在まで一般臨床への展開あるいは保険点数の設定はない。

## アレルギー疾患治療ガイドライン

すでに、日本を含め欧米から各種アレルギー疾患の治療・予防に関するガイドラインが作成されている。気管支喘息に関しては、1989年にオーストラリアおよび英国胸部疾患学会の「喘息管理ガイドライン」を皮切りに、欧米各国でガイドラインが策定されたが、世界のガイドラインとして1995年「Global Initiative for Asthma (GINA 1995)」が発表されて以降毎年改訂を重ねホームページで閲覧可能である (<http://www.ginasthma.com/>)。本邦では、1993年の第5回日本アレルギー学会で、「アレルギー疾患治療ガイドライン」(牧野荘平監修) が発表され、1998年には厚生労働省免疫・アレルギー研究班より「喘息予防・管理ガイドライン (JGL98)」が作成された。以後GINAの改訂、新しい薬剤や治療法の導入に対応して改訂され、JGL 2003を経て本年改訂予定である。小

児喘息に関しては、2000年に日本小児アレルギー学会により「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン (JPGL 2000)」が作成され、昨年 JPGL 2005に改訂された。また、2000年には厚生労働科学特別研究事業診療ガイドラインのデータベース化に関する研究班による「EBM に基づいた喘息治療ガイドライン (EBM-Asthma 2000)」が作成され、現在 EBM-Asthma 2004に改訂されているが、非専門医向けには「一般臨床医のための EBM に基づいた喘息治療ガイドライン2004」が公表されている。

喘息以外のアレルギー疾患ガイドラインでは、アレルギー性鼻炎に対し、1993年鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会による「鼻アレルギー (含花粉症) の診断と治療」初版が発刊、1999年「鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—」に改題され、昨年2005年度版 (改訂第5版) が作成された。さらに、アトピー性皮膚炎については、日本皮膚科学会による皮膚科専門医のための「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン」(現在2004年改訂版) と厚生労働科学研究分担研究による非専門医向けの「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2005」が作成されているが、財団法人日本アレルギー協会のホームページのガイドラインページよりダウンロードすることができる (<http://www.jaanet.org/medical/guide.html>)。また本ページでは、「食物アレルギーの診療の手引き2005」, 「一般臨床医のための EBM に基づいた喘息治療ガイドライン2004」もダウンロード可能である。

しかし、ガイドラインの内容は科学的根拠に基づく記述であり、その治療、管理、予防に関する指針はあくまでもガイドラインであって、決してマニュアルではないということを熟知し、実際の診療に際しては個々のアレルギー疾患患者の全体像を把握した上でオーダーメイド治療をするよう細心の注意を払う必要がある。

## アナフィラキシーとアレルギー疾患

気管支喘息、アレルギー性鼻炎、花粉症、アトピー性皮膚炎など患者数の多い代表的アレルギー疾患の詳細については今後の特集を参考にして頂きたいが、ここでは各科に関連する急性アレルギー反応としてのアナフィラキシーとアナフィラキシーを起こす可能性のある診断・治療上留意すべきアレルギー疾患について解説する。

### 1. アナフィラキシー

アナフィラキシーとは、ハチ毒、食物、ラテックス、薬物などが原因で起こる全身性の急性アレルギー反応 (即時型) のひとつで、通常原因物質に曝露後30分から1時間以内に発現するが、数時間後に再発する二相性反応がみられることもある。アナフィラキシー症状として、蕁麻疹、発赤、膨疹、口唇や眼瞼の血管運動性浮腫等の粘膜・皮膚症状や咽頭部異和感、めまい、四肢の冷感、腹痛、尿意、便意等の初期症状から呼吸困難、意識障害等の全身症状、さらに急激な血圧低下等の循環不全によりショック症状を呈する重篤な状態がアナフィラキシーショックである。厚生労働省の人口動態統計によると、アナフィラキシーによる年間死亡者数は約50~60人で、アナフィラキシーの年間発症率は推計で10万人あたり5~50人と考えられている。

アナフィラキシーの発現機序は、組織中肥満細胞や血液中好塩基球表面に存在するアレルギー特異的 IgE 抗体にアレルギーが再度結合することにより抗原抗体反応が起こり、活性化された肥満細胞や好塩基球からヒスタミンやロイコトリエンなどのケミカルメディエーターが急速に大量遊離されると同時に、顆粒球の遊走・活性化に関与するサイトカインやケモカインが産生・放出されることにより起こるが、免疫複合体や補体の活性化 (輸血など)、原因物質による直接的ケミカルメディエーター遊離 (造影剤など)、あるいはアラキドン酸代謝異常 (アスピリン、NSAID など) などによる IgE 抗体を介さないアナフィラキシー様反応も関与している (図1)。

アナフィラキシーを回避する最も有効かつ基本的な方法は、原因となるアレルギーを避けることであるが、それにもかかわらずアナフィラキシーショックが起こった場合には、発症が非常に急激かつ進行性であるため極めて迅速な処置が要求される。アナフィラキシーショックによる死亡は、初期の1~2時間におこり、多くは喉頭浮腫、喘息発作による低酸素血症、不整脈による心停止、血圧低下による循環不全などが原因と考えられる。したがって、治療の目的は呼吸・循環機能の緊急的改善であり、アナフィラキシーショックを疑った場合には気道確保、血管確保と同時に0.1%エピネフリン0.3~0.5mlの皮下または筋注を行い (効果不十分であれば5~15分後に反復)、引き続きアミノフィリン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、塩酸ドパミン等の薬物治療を行う。とくに、

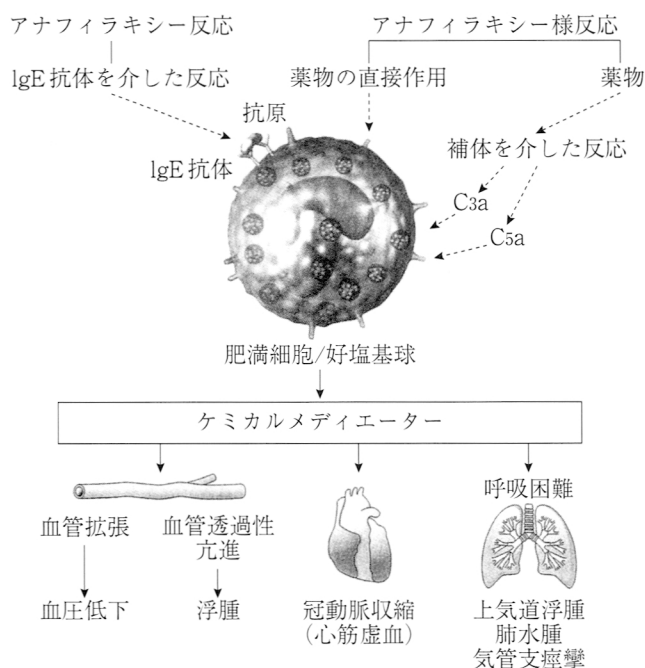


図1

エピネフリンはアドレナリン受容体作動薬として、 $\alpha$ 受容体および $\beta$ 受容体それぞれに作用し、気管支平滑筋に対しては気管支拡張作用、心臓・血管平滑筋に対しては心筋の収縮力増大、心拍量増加、血圧上昇効果、また肥大細胞や好塩基球からのケミカルメディエーター放出抑制効果を有しており、血圧低下等を伴うアナフィラキシー症状を緩和し得る優れた薬剤である。後述する重篤なハチ毒アナフィラキシー患者においても、ハチ刺傷後30分以内にエピネフリンの投与を受ければ死亡例はなかったという報告がある。したがって、アナフィラキシーショックによる死亡回避は、症状出現時にいかに早くエピネフリンの投与が可能であるか否かということに依存していると言っても過言ではない。2003年日本でも自己注射用エピネフリン注射液（エピペン<sup>®</sup>0.3mg, 0.15mg）が承認され、昨年よりハチ毒のみならず、食物および薬物等に起因するアナフィラキシーの既往のある人またはアナフィラキシーを発現する危険性の高い人に限り、プレホスピタルケアとして投与可能となった。これは注射針一体型の注射キット製剤であり、あらかじめ使用方法等の講習を受け、使用登録をした医師が処方できる。

## 2. ラテックス・フルーツ症候群

ラテックスはゴムの木の樹液で、ラテックスアレルギーとは、天然ゴム製品（手袋、注腸造影用カフ、カテーテル、麻酔用マスク・バッグ、駆血帯、歯科用デ

ンタル・ダム、コンドームなど）に残留するゴムの木のタンパク質に対する特異的IgE抗体が産生されることにより発現する即時型アレルギー反応である。このラテックスアレルギー患者の中にラテックスと交差反応性を有する果物に対しても高率にアレルギーを合併することを1994年Blancoらが報告し、ラテックス・フルーツ症候群（latex-fruit syndrome）として提唱した<sup>6)</sup>。ラテックスアレルギーのハイリスクグループは、医療従事者と二分脊椎症患者（欧米に多い）であるが、一般には感作されにくい果物に突然アレルギー症状、時にアナフィラキシーを発現することもあり留意すべき病態と考えられる。

感作経路は、皮膚のみでなくパウダー付き手袋のパウダーに付着したラテックスタンパク質による気道粘膜、鼻粘膜、眼粘膜なども考えられる。ラテックスアレルギーの症状は、接触部位の掻痒、発赤、膨疹、水疱形成からアナフィラキシーショックに移行する重症例もある。また、呼吸器症状として鼻汁、鼻閉、くしゃみや喘息発作などのアレルギーが出現する。

ラテックスと交差反応性が報告されている果物（野菜）は、高度なものとしてバナナ、アボガド、キウイ、クリ、トマト、ポテトなど、中等度では、メロン、モモ、リンゴ、パパイヤ、マンゴ、パイナップル、イチジク、パッションフルーツ、ほうれん草などがある。ラテックスで感作された後、交差反応性を有する果物の摂取でおこるラテックス・フルーツ症候群の症状は、口腔アレルギー症候群（OAS）を呈し、咽頭部異和感、口唇浮腫、鼻汁、鼻閉、眼瞼浮腫、顔面蕁麻疹から喉頭浮腫、喘息発作のように急速な呼吸困難に進展する重症のものもある。

ラテックスアレルギーの診断は、まず詳細な問診からラテックスアレルギーを疑って、ラテックス特異的IgE抗体を測定し、同時に交差反応性を呈する果物類の特異的IgE抗体を測定しておくことと今後出現する可能性のあるラテックス・フルーツ症候群の診断および発症予防にも効果的である。また対策としては、ラテックスタンパク質の残留物の多い製品の使用をできる限り避け、合成ゴムの製品を使用することが重要である。さらに最近、花粉症の患者で、花粉と交差反応性を呈する果物（野菜）によりラテックス・フルーツ症候群と同様の症状が出現することが報告されている。シラカバとリンゴ、モモ、ナシ、イチゴなど、イネ科とトマト、メロン、スイカなど、スギ・ヒノキとトマトな

どがあり診断，治療上注意を要する。

### 3. ハチ毒アレルギー

ハチ毒アレルギーは，ハチに刺された時にハチ毒が体内に入って起こるアレルギー反応で，ときにアナフィラキシーを発現する。日本ではハチ刺し事故は8月をピークにハチの活動期の7～9月に集中しており，ハチ毒アレルギーによるアナフィラキシーショックにより毎年30人前後の人が死亡している。ハチは世界で13万種，日本でも約5,000種いるといわれているが，ヒトを刺すハチは主にスズメバチ，ミツバチ，アシナガバチで，とくにスズメバチ，アシナガバチは殺傷力が強い。ハチ毒には多種の成分が含まれているが，アミン類，低分子ペプチド，酵素類がそれぞれアレルゲンとして作用するほか固有の薬理作用があり，それらが肥満細胞や好塩基球等の炎症細胞に直接作用する。ハチ毒アレルギーによるアナフィラキシー症状は，主にIgE抗体を介するI型アレルギー反応によって引き起こされる。

ハチ毒アレルギーの症状は，局所の腫脹からアナフィラキシーショックまで多彩である。ハチ毒にアレルギーがなければ，ハチに刺されても強い痛み，かゆみ，発赤，腫脹といった局所症状のみで，通常3日間ほどで消失する。しかし，ハチ毒アレルギーの人はきわめて強い反応が起こり，嘔吐，悪寒，蕁麻疹といった全身症状から，呼吸困難や意識障害などのショック症状が出現し，時には死に至ることもある。アナフィラキシー症状は通常刺傷後15分以内にみられるが，早く発現する時ほど重症化する傾向が強い。また，初めてのハチ刺し事故でもアナフィラキシーを起こすこともあり，前回刺された時は局所症状のみで改善したにもかかわらず，再度のハチ刺しでアナフィラキシーが起こることもあるので注意を要する。とくに，前回のハチ刺傷で刺された局所の腫脹の広がりが大きく，数日間持続した場合にはその危険性が高い。

ハチ刺し事故を回避するためには，屋外での作業や山歩きをする際などは，長そで，長ズボン，手袋などを着用し，肌の露出を避ける。また，ハチは甘い匂いや黒い色に敏感に反応する性質があるため，香水，整髪料やジュース類，黒い色の衣服は避け，明るい色（たとえば白，明るい緑，カーキ色など）の服装にする。黒い色のカメラや携帯電話も危険。ハチが威嚇音を発しながら近づいて来たら，目を閉じ，顔を下向き加減にして静止する。ハチが巣に戻った後，静かに後退し，

地表すれすれに飛び回っている場合はハチと反対の方向に後退する。しかし，いったん攻撃を受けると攻撃に加わるハチが次第に増加するため，急いでその場から離れることが大切である。また，スプレー式の殺虫剤を携帯している場合は，ハチに向けて噴霧すると効果が期待できる。もし，家の中にハチが入ってきた場合には，明るい側の窓や戸を開けて，刺激しないようにハチが外へ出ていくのを待つが，ハチが天井に舞い上がってしまった時には，下の方にある窓が見えないことがあるため家庭用の殺虫エアゾールをハチから1～3m離してハチに向かって噴霧する。車の中にハチが入ってきたときも同様で，明るい側の窓を開けて，刺激しないようにハチが外へ出ていくのを待つ。この場合ハチの方が迷い込んでしまって慌てているだけなのでヒトを襲うことは普通ない。ハチの巣を見つけた場合には，自分で駆除するのは危険で，各地方自治体の保健課等関係部署に相談し，外部の駆除専門業者を紹介してもらう。地方自治体によっては駆除費用を負担してくれるところもある。

アレルギー体質の人や以前ハチに刺されたことのある人は，ハチ刺し事故にはとくに注意が必要で，とりわけ野山で作業をする機会の多い人は，万が一のハチ刺し事故に備えて自己注射用エピネフリン注射液を常に携帯する等の自己防衛対策をとることが望ましい。ハチに刺された場合には，ハチの毒針が残っていれば直ちに爪等で取り除くが，皮膚に残った毒針を強く押ししたり，つまんだり，皮膚に深く押し込んだりするのは危険である。ハチ毒吸引器をもっている場合はハチ毒を吸い出してから患部を冷やす。手足を刺された場合は心臓に近いところを縛るなどの処置や局所の腫脹のみであれば腫れた患部に抗ヒスタミン薬などの塗布，あるいは抗ヒスタミン薬を内服するが，アナフィラキシーを起こした場合は，アナフィラキシーショックの発症予防にその場での緊急的対応として自己注射用エピネフリン注射液の投与を考慮する必要がある。

### 4. 食物依存性運動誘発アナフィラキシー

運動誘発アナフィラキシーは，運動が刺激になってアナフィラキシーを起こし，蕁麻疹，呼吸困難や血圧低下などがみられるもので，運動刺激が神経を介して肥満細胞や好塩基球からケミカルメディエーターを放出させることにより発症するといわれているがその機序は明らかではない。また，ある特定の食物で，普段は食べても何ら症状はないが，食後の激しい運動に

よってアナフィラキシーを発現することがあり、これを食物依存性運動誘発アナフィラキシーといい本邦に多い。その詳細な発症メカニズムについても未だ不明だが、食物アレルギーにより発作の準備状態に入り、運動誘発アナフィラキシーと同様に運動が刺激になって肥満細胞や好塩基球からケミカルメディエーターが遊離して発症すると考えられている。食物依存性運動誘発アナフィラキシーは運動しただけでも、食事しただけでもアナフィラキシーは誘発されず、運動と食事が揃うことが必要条件であるが、それだけでは発症しないことも確かであり、発症に至るには何らかの増悪因子が必要と思われる。現在、増悪因子としてはアスピリンなどの解熱鎮痛剤や不眠、疲労などの身体的ストレスと緊張、精神的疲労などの精神ストレス、生理など自律神経系やホルモン系の変調が関与している可能性が考えられている。原因植物は、エビ、カニなどの甲殻類、イカ、アワビなどの軟体類、小麦、コメ、ソバ、大豆などの穀物、ブドウ、リンゴ、キウイ、アボガドなどの果実が多い。

運動誘発アナフィラキシーは、通常皮膚症状が運動後30分以内に発現し、その後、呼吸困難、発汗、意識障害等が出現する。食物依存性運動誘発アナフィラキシーは、ある特定の食物を摂取後2～3時間以内に運動を行った時に、運動誘発アナフィラキシーと同様のアナフィラキシー症状を呈する。例えば、“学校で給食を食べ、昼休みにスポーツをしている時に蕁麻疹が出た”というような場合は、まず食物依存性運動誘発アナフィラキシーを疑ってみることが大切である。

運動誘発アナフィラキシー対策は、運動制限による予防が最も効果的であり、食物依存性運動誘発アナフィラキシーも同様に、原因食物の除去と食後3時間以内の運動制限の徹底指導である。薬物による予防法として、抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬の服用があ

るが、確実にアナフィラキシー発作を予防することはできない。食物依存性運動誘発アナフィラキシーの治療は、通常エピネフリン注射が第一選択であり、その他アナフィラキシーの治療と同じであるが、本症もアナフィラキシーショックの緊急性から自己注射用エピネフリン注射液の投与適応である。

## 文 献

- 1) Cookson WO, Sharp PA, Faux JA and Hopkin JM : Linkage between immunoglobulin E response underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* (1989) **1**, 1292-1295.
- 2) Shirakawa T, Li A, Dubowitz M, Dekker JW, Shaw AE, Faux JA, Ra C, Cookson WO and Hopkin JM : Association between atopy and variants of the beta subunit of the high-affinity immunoglobulin E receptor. *Nature Genetics* (1994) **7**, 125-129.
- 3) Shirakawa T, Mao XO, Sasaki S, Kawai M, Morimoto K and Hopkin JM : Association between Fc epsilon RI beta and atopic disorder in a Japanese population. *Lancet* (1996) **347**, 394-395.
- 4) Shirakawa I, Deichmann KA, Izuhara I, Mao I, Adra CN and Hopkin JM : Atopy and asthma : genetic variants of IL-4 and IL-13 signaling. *Immunol Today* (2000) **21**, 60-64.
- 5) Van Eerdekewegh P, Little RD, Dupuis J, Del Mastro RG, Falls K, Simon J, Torrey D, Pandit S, McKenny J, Braunschweiger K, Walsh A, Liu Z, Hayward B, Folz C, Manning SP, Bawa A, Saracino L, Thackston M, Benchekroun Y, Capparell N, Wang M, Adair R, Feng Y, Dubois J, FitzGerald MG, Huang H, Gibson R, Allen KM, Pedan A, Danzig MR, Umland SP, Egan RW, Cuss FM, Rorke S, Clough JB, Holloway JW, Holgate ST and Keith TP : Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* (2002) **418**, 426-430.
- 6) Blanco C, Carrillo T, Castillo R, Quiralte J and Cuevas M : Latex allergy : clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann Allergy* (1994) **73**, 309-314.