

減感作療法の理論と実践

—動物にやさしいアレルギー疾患の治療オプション—

The theory and the practical study of allergen specific immunotherapy for canine atopic dermatitis

—Gentle treatment options for allergic animals—

荒井 延明

スペクトラム ラボ ジャパン (株) テクニカルディレクター



プログラム協賛



講演の目的

- 1) 犬のアトピー性皮膚炎 (AD : Atopic Dermatitis) の発症メカニズムと新しい診断基準の紹介
- 2) ADの治療オプションである減感作療法についての国際的評価の検証

キーポイント

- 1) ADの治療には、免疫バランスと皮膚バリアの管理に配慮した治療オプションの組み合わせが有効。
- 2) 免疫バランスの調整を目的とした治療オプションとして減感作療法があり、ステロイドを減量できる。
- 3) 標準的な減感作療法に加え、急速減感作療法が紹介されて成果をあげつつある。

クライアント指導の要点

- 1) アレルギー性疾患治療の目標は根治ではなく、現在の症状を50%以下に抑え、維持することにある。
- 2) IgE検査ではアレルギーの診断はできないが、減感作薬の抗原選定や環境や食事管理に有用な情報を入手できる。
- 3) 欧米では通年性ADの長期療法として最善の方法と認識されている減感作療法が日本でも実践可能。

要約

犬のADは、痒みを呈する犬の皮膚疾患の中で最も遭遇する機会が多い疾患である。本講演では、抗原特異的IgE検査の結果からAD治療のオプションとして減感作療法を検討される先生を対象とし、減感作療法に関する総括的で最新の理論と、その実践法を紹介する。

キーワード 減感作療法 抗原特異的免疫療法
アトピー性皮膚炎 犬 治療オプション

はじめに

ADと診断された犬のうち80%が季節とは関係なく通年性に臨床症状を呈し、長期的かつ継続的な治療が必要となる²⁹⁾。通年性の症状を示す全ての症例では食物起因性の反応を除外した上で臨床的な症状からADとの診断をする。ADに対する治療オプションとしては、感作抗原の可能な限りの回避、

二次的な細菌、マラセチア感染の管理、免疫抑制作用のある薬剤 (コルチコステロイドやシクロスポリン) の全身投与や抗炎症効果や抗痒痒効果のある薬剤やシャンプー・ローションなど局所適用などがある。それに加えて、減感作療法 (抗原特異的免疫療法 : ASIT) を選択することができる。

減感作療法は、一定量の原因となる抗原を次第に増量させながら注射していく方法である。使用抗原の種類や、投与量は国際的に標準化されていないが、複数の報告と臨床経験の中で、独自のプロトコルや急速減感作療法が紹介されている^{17, 18)}。個体ごとに複数の抗原特異的IgEの存在が確認でき、その抗原との接触回避による臨床症状の軽減が得られない場合、家族が時間的、費用的に受け入れることができれば、減感作療法は最も合理的で、長期にわたるステロイドに依存しない治療法である。

ADの病因論

ADは、環境性抗原に対してアレルギー反応を起こした結果、惹起される痒みを呈する皮膚炎の総称である。

国際的な犬ADに関するタスクフォースによって定められた定義では、“遺伝的素因が関与する炎症と痒みを伴うアレルギー性皮膚疾患であり、最も一般的には環境性抗原に対するIgEが関与する特徴的な臨床症状を呈する”とされている²¹⁾。

過去に環境由来のアレルゲンは呼吸器を介して侵入してくると考えられていたこともあり、環境中に存在するアレルゲンが原因となる皮膚炎を吸入性アレルギー性皮膚炎と呼んでいた時代もあった¹⁹⁾。しかし最近のデータからは皮膚を介しての侵入も確認されており、皮膚におけるアレルゲン情報の提示細胞であるランゲルハンス細胞の役割やリンパ球の遊走に關与するTARC (Thymus and Activation-Regulated Chemokine) を発現するケラチノサイトの働きに着目した研究¹⁵⁾が進められている。現在までに明らかにされている病態発症までの流れを簡略に示す。

- ①表皮バリアが不安定となり、皮膚の中にアレルゲンが浸透する。
- ②表皮内の樹状細胞やランゲルハンス細胞などの抗原提示細胞にアレルゲンが捕捉される。
- ③抗原提示細胞がリンパ節に移動する。
- ④リンパ節内でアレルゲン情報が未分化のT細胞に提示伝達

される。

⑤アレルゲン情報を受けたT細胞がIL-4, IL-5, およびIL-13を分泌するTh2細胞に分化し増殖する。

⑥これらのサイトカインが好酸球を活性化させ、B細胞をIgE産生するアイソタイプへと分化誘導する。

⑦皮内の肥満細胞に結合したIgE抗体がアレルゲンによって架橋を受け、肥満細胞の脱顆粒を促す。

⑧ケラチノサイトが活性化され、TARCを発現する。

⑨TARCにより炎症細胞の遊走と定着が促される。その結果、T細胞がサイトカインを分泌し、好酸球が炎症顆粒を放出する。

⑩これらが炎症と痒みを呈する臨床症状に連動する。

人と同様、犬のADの発症においても異常な皮膚バリアが関与することを支持するエビデンスが多く報告されてきている¹²⁾。人におけるADの研究では、セラミドが欠乏した異常な皮膚バリアが関連しており、セラミドが角質層における細胞間脂質ラメラの重要な構成成分であると位置づけられている。AD犬の皮膚におけるセラミド量の減少が、皮膚バリア機能障害に何らかの影響を与える可能性を示唆する研究結果も報告²⁶⁾されており、セラミドの補給による皮膚バリアの強化が治療の重要な位置を占めるようになっている。

ADの新しい診断基準

減感作療法を実施し、それを成功に導くには、適応症例の絞込みが必要であり、対象動物がADであることが必須条件となる。健康な犬でも皮内反応は陽性を示し^{10, 20)}、非アトピー性皮膚疾患の犬でも血清検査で陽性反応を示す⁷⁾。そのため、感作抗原特定のための検査と減感作療法実施前に、外部寄生虫などの痒みをもたらす潜在的皮膚疾患の徹底的な管理と除外しておくことはADの臨床診断に不可欠である。

2010年にDr.Favrotによって発表された犬ADの診断基準⁴⁾がThe International Task Force on Canine Atopic Dermatitis (ITFCAD)によって新たに支持されたので紹介する。1 000頭以上の統計データ解析に基づく評価で信頼度は高いが、100%の診断基準ではないことには注意が必要である。

1. 発症年齢が3歳以下。
2. 飼育環境の多くが室内。
3. グルココルチコイドに反応する痒み。
4. 慢性・再発性のマラセチア感染症。
5. 前肢に病変あり。
6. 耳介に病変あり。
7. 耳介辺縁には病変なし。
8. 体幹背側には病変なし。

(慢性の再発性の痒痒症を示す皮膚疾患で上記8項目のうち5項目を満たせばADの診断率は感度85%、特異度79%であり、6項目を満たせば特異度89%に上昇するが感度は58%

に低下する。)

AD治療オプションとしての減感作療法

1997年のWHO見解書²⁾によれば、人の医療分野において減感作療法は、自然治癒を促す唯一の治療法と位置づけられている。獣医療分野においても欧米では通年性ADの長期療法として最善の方法と認識されている。最終的に他の抗炎症治療の必要性を減らし、症状を部分もしくは完全寛解に導くことができる点は、臨床上大きなメリットとなる。セミナー会場では減感作療法の導入により、ステロイドの投与量をいかに減らすことができたかを薬物治療スコアを用いて検証した結果を中丸先生に発表していただく。

皮内反応、またはIgE検査によって感作アレルゲンが特定され、食事の変更をしても年間を通じて3カ月以上痒みがコントロールできない場合、減感作療法が治療の選択肢となる。減感作薬を皮下注射する際に起こり得る後述の副反応に備えるため、通院による獣医師の経過観察のもとで実施する。ほとんどの犬は1-2カ月に一度の注射継続による維持を必要とする。食事療法や皮膚バリアの強化などその他の治療と併せて行うことで治療効果が高まる。減感作療法で良好に維持している症例でも、時として痒みや発赤の増強をみることがある。その場合の多くは二次感染によるものであるため、その検出とコントロールを適宜行うことが必要となる。

減感作療法の作用メカニズム

1. ブロッキング抗体説 (IgGの反応)

減感作療法を実施することにより抗原特異的IgGの血中濃度が増加し、肥満細胞上のIgEと抗原との間に架橋が起こる前に、抗原をブロックする働きを示すという最も伝統的な考え方でいくつかの検証がなされている。

比較的新しい研究では、ハウスダストマイトに特異的なIgEと総IgG濃度が減感作療法の期間では上昇し、中止した後には減少したことが報告されている⁵⁾。減感作療法に良好な反応を示した犬と比較すると、乏しいかそれ以下の反応を示した犬では抗原特異的IgEと総IgGの有意な増加がみとめられている⁵⁾。

その後の研究では減感作療法に良好な反応を示している犬でも総IgGやIgGの各サブクラスの有意な増加を示さなかったことから、減感作療法の成功が必ずしもブロッキング抗体の産生に関連づけられるわけではないことが示唆され¹¹⁾、未だに明確な結論は出ていない。

2. T細胞の反応

減感作療法実施後に、ハウスダストマイト抗原に曝露されたAD犬の末梢血単核細胞 (PBMCs) は、RT-PCR法でのIL-4の変化はなく、IFN- γ の増加を示した事から、減感作療

法によってIFN- γ /IL-4比が有意に増加することが報告されている³²⁾。これらの結果は減感作療法がINF- γ の発現を強化することによってAD犬の免疫応答をTh1シフトに誘導することを示唆している³²⁾。

最近では、正常な犬と減感作療法を受けているAD犬でレギュラトリーT細胞(Treg)とIL-10濃度を比較評価する研究が行われ、減感作療法で良好な反応が得られたケースではTreg数とIL-10濃度が有意な増加を示したことが報告され、減感作療法によって免疫寛容が誘導されることを示唆できるようになった¹³⁾。

減感作療法の臨床効果の評価

対照設定のないオープンスタディの数多くの研究によって、AD犬に対する減感作療法の有効性が支持されている。効果発現までに通常6カ月から9カ月ほど要するが、平均的な有効率は60-80%である³⁴⁾。過去の発表における減感作療法の有効率の評価は50%から100%までと報告によって異なる。これら研究結果のばらつきは、使用された検査の方法論やアレルゲンのタイプ、アレルゲンの供給元、注射のプロトコル、アレルゲンの投与量、濃度および反応評価基準を含む多くの要素の影響を受けているものと考えられる。

臨床効果に影響する要因

1. 適応例の絞込み

ADと診断され、皮内反応かアレルゲン特異的血清学検査によって感作抗原が特定できた段階で、抗原との接触が避けられず、全身性の抗炎症治療に反応が得られない場合や投薬に関連した副作用を容認できない場合には犬へのアレルゲン特異的減感作療法が適応となる⁶⁾。対症療法が実際的でなければ、短期間の季節性のADであっても適応となるとされている²²⁾。

過去の研究の多くが、AD犬への減感作療法の効果は発症年齢や減感作の開始年齢や発症からの経過期間などいくつかの因子で変動があり、影響を受けやすいと報告している。ただし発表された大部分の研究は逸話的であり、自然観測的であった。その評価のためには、コントロールスタディによる再検証が必要である。

減感作療法によってTh1型の免疫応答が誘導されるとする理論に基づけば³²⁾減感作療法の適応はADの急性-亜急性期(皮膚の発赤を伴う痒痒)のTh2病変であることは正当性があるように思われる。筆者の経験的にも、それらの病変を持つ比較的若い個体のAD症例には特に有効である。

2. 抗原の選択

犬の減感作療法への臨床反応はアレルゲン特異的であるのは明らかである¹⁾。使用するアレルゲンは皮内反応かアレルゲン特異的血清IgEテストの結果と患者の病歴に基づいて選

択されなければならない。二重盲検試験で行った研究では、特定されないアレルゲンのセットを用いて犬の減感作療法を行った場合、臨床スコアの50%以上の改善率は18%であったが、検査結果に基づいて明確に選択されたアレルゲンを用いて減感作療法を実施した犬では、70%の改善率を示した¹⁾。

減感作薬作成は皮内反応の結果をもとに行う事がゴールドスタンダードとされていたが、現在では皮内反応でも、IgE検査の結果でも、減感作療法の成果には有意な差が認められないことが複数の回顧的研究報告によって明らかにされている^{1, 28, 36)}。

欧米では、検査系と一致した抗原を用いて減感作薬が作成されているため、検査と減感作薬がほぼセットとなっている。ただし、米国では水溶性でアジュバントを含まない減感作の抗原液を用いるが、ヨーロッパでは、沈降アルミニウムのアジュバントを含む抗原液が一般的に使用されている。1つのオープンスタディでは水溶性抗原を用いたほうが沈降アルミニウム抗原を用いるよりも減感作の改善率が高いことを報告している¹⁴⁾。

複数の抗原に感作されているAD犬に対するコナヒョウヒダニ単独の特異的免疫療法をランダム化2重盲検プラセボコントロール試験で評価したところ、生食コントロールとの比較で有意な効果の差が得られなかったことから、抗原治療液は検査結果に合わせて作製すべきであることが結論付けられている³⁵⁾。

3. 抗原の濃度

人医療では、多くの標準化されたアレルゲンのために最適な臨床反応を示すアレルゲンの濃度が定められているが、獣医領域では標準化されたアレルゲンを利用できる状況ではない。その上、過去の研究と文献報告では、異なったユニットにおける、アレルゲンの濃縮を報告しており、報告間での比較は困難になっている。

4. 効果が得られるまでの期間

従来の減感作療法と急速法を比べる二重盲検試験では、最も改善が見られるまで平均期間はそれぞれ、9.2カ月と6.8カ月であった。しかしながら、この違いには統計的な有意差は認められていない¹⁶⁾。

5. 効果の持続期間

AD犬に対する減感作療法の長期的な効果持続期間のコントロールスタディでの評価はなされていない。

減感作中止後も良好に維持されている症例の割合を示した非コントロール・オープンスタディがいくつかあり、それぞれ23%から35%²⁴⁾、12%⁸⁾、6%²³⁾、および4%²⁷⁾の報告となっている。

6. 減感作療法の副作用

犬で、最も一般的にみられる副反応は、抗原液の濃度を増加する過程で起こる注射後の痒みの増強である。減感作療法の副反応として全身性反応が起こるリスクは全体の約1%であったとする報告がある³³⁾。元気消失、沈鬱、挙動不審、眠気、パンティング、活動過剰、下痢、嘔吐、蕁麻疹/血管性水腫、虚脱、およびアナフィラキシー・ショックなどがその症状として挙げられている。注射部位の局所反応は、稀であり、通常は治療プロトコールの変更を必要としない。

軽い副作用として、注射後15-30分程で皮膚の発赤、嘔吐、下痢、あるいは「痒み」として発現することがある。これらは、ステロイドの短期使用で対処できる。

重篤な副作用として最も注意しなければならない問題はアナフィラキシー・ショックであるが、このような例は稀とされている。その場合も、エピネフリン（ボスミン注射液 1:1000 1mg/mlを生理食塩水で10倍に希釈し、遮光保存）0.1ml/kgの注射でコントロールできる。

動物での死亡例報告はなく、重篤な副作用の発現率に関する大規模な調査も行われていないのが現状であるが、人医の分野の研究では、重篤事例の発現率は約200万回の注射に対して1例の割合とされている²⁵⁾。

7. 併用薬の影響

減感作療期間中のグルココルチコイド療法の併用効果は評価が分かれている。プレドニゾロンの低用量隔日投与なら減感作療法の有効性は保持できることを示唆する報告もあれば²⁹⁾、減感作の誘導期間においては、グルココルチコイドの回避を推奨する報告もある⁹⁾。

1つの研究では、誘導期間における1日おきのプレドニゾン療法の介入は減感作療法の効果を有意に減弱させることはない³⁰⁾と報告している。

グルココルチコイドは減感作が誘導しようとする免疫メカニズムを抑制する可能性以外に、減感作療法の過程の臨床的評価を困難にしてしまう可能性がある。治療プロトコールの変更を必要とする副反応を隠してしまうことや、臨床的徴候の変化を隠してしまうことが考えられる。これらへの配慮から、減感作導入期でのプレドニゾン投与量は隔日で必要最小限とすべきであり、使用を回避できることが望ましいと思われる。

シクロスポリンは5mg/kg 24時間毎の投与量で短期間であれば、減感作療法の反応を抑制するリスクは低いと考えられている³⁾。しかしながら、その長期投与による安全性と、減感作療法との併用における長期効果の報告は見当たらない。

ペントキシフィリンはフォスフォジエステラーゼおよびTNF α を抑制し、組織への炎症細胞の移行を抑制する。犬ADの治療において減感作療法との併用でも、相乗的に働き

25mg/kg 8-12時間毎の投与が有効で、特にグルココルチコイドの投与量を減量する効果が示されている³¹⁾。

8. 継続中の症例の再評価

獣医療で減感作療法を実施するとき、家族の理解と協力は重要な役割を果たす。

減感作療期間中の臨床的徴候の再発はしばしば細菌性膿皮症やマラセチア性皮膚炎などの再燃悪化因子、または新しいアレルギーの獲得進展に関連している。注射前後の痒みの増強に際しては、治療プロトコール（注射の頻度、抗原注射の量）の変更が、その都度必要である。成功率を最も高めるには、個体ごとの免疫反応への対応と再燃悪化因子および新たに獲得進展しているアレルギーへの認識と管理が必要不可欠である。

9. 注目の急速減感作療法

急速減感作療法は導入期を短期間で済ませてしまう方法である。通常は1日おきに通院し、20日間かかる行程を入院して1時間おきに1日で終了するなどのプロトコールが考案され、欧米では通常の方法と同様の効果が報告されている¹⁶⁾、¹⁸⁾。日本においても急速減感作療法を行った15症例について、家族の感想を交えた下記内容が過去に発表され、通常の減感作と同等以上の実績を残している³⁷⁾。

- 1歳から7歳までのAD犬15症例を対象に 急速減感作療法を行った。
- 維持期での臨床症状が50%以上改善した症例は12/15 (80%) だった。
- 維持期での家族の満足度が得られた割合も同等であった。導入後平均2カ月で改善が見られた。
- 全症例で急速法に起因する重篤な副作用は認められなかった。

セミナー会場では更に症例数が増えた状況下での詳細を牛草先生に発表していただく。

10. 減感作薬オーダー法の具体例

日本でも92種類の抗原特異的IgE検査の結果からの減感作薬のオーダーが可能である。オーダー成立により輸入代行会社が順法的に手続きを行い、手元に減感作薬が届くまでに2-3週間かかる。その間、検査結果の解釈から環境抗原対策と食事抗原対策が管理指導できる。

1年以内の抗原特異的IgE結果にもとづく減感作薬オーダーには

1. 専用の発注書FAX
2. 先生の獣医師免許A4サイズのコピー FAX
3. 費用の振込み確認

の3点が必要である。

参考文献

- 1) Anderson RK, Sousa CA. In vivo vs. in vitro testing for canine atopy. *Advances in Veterinary Dermatology*. Oxford, UK. Pergamon Press. 1993, pp425-427.
- 2) Bousquet J, Locky R, Malling HJ. WHO見解書. *Japanese Journal of Allergology*. 47(8). 1997.
- 3) Burton G, Robson D, Bassett R, et al. A pilot trial on the effect of cyclosporin on intradermal testing in dogs with atopic dermatitis. *In: Proceedings of the Annual Meeting of the American Academy of Veterinary Dermatology and the American College of Veterinary Dermatology*, New Orleans, 2002, p20.
- 4) Favrot C, Steffan J, Seewald W, et al. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet Dermatol*. 21: 23-30, 2010.
- 5) Foster AP, Jackson HA, Stedman K et al. Serological responses to house dust mite antigens in atopic dogs while receiving allergen-specific immunotherapy. *Vet Dermatol*. 13:216, 2002.
- 6) Griffin CE, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis: allergen-specific immunotherapy. *Vet Immunol Immunopathol*. 81: 363-83 2001.
- 7) Griffin CE. Rast and ELISA testing in canine atopy. *In: Kirk RW(ed). Current Veterinary Therapy X*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders. 1989, pp592-595.
- 8) Griffin CE, Rosenkrantz WS. A comparison of hyposensitization results in dogs based on an intradermal protocol versus an in vitro protocol. *In Proceedings of the Annual Meeting of the American Academy of Veterinary Dermatology and the American College of Veterinary Dermatology*. Scottsdale, AZ. 1991, p12.
- 9) Griffin CE. Canine atopic disease. *In: Griffin CE, Kwochka KW, MacDonald JM, (eds). Current Veterinary Dermatology: The Science and Art of Therapy*. St. Louis. Mosby Year Book. 1993, pp 99-120.
- 10) Halliwell RE, Gilbert SM, Lian TM. Induced and spontaneous IgE antibodies to *Dermatophagoides farinae* in dogs and cats: evidence of functional heterogeneity of IgE. *Vet Dermatol*. 9: 179-84, 1998.
- 11) Hou CC, Nuttall TJ, Day MJ, et al. *Dermatophagoides farinae* specific IgG subclass responses in atopic dogs undergoing allergen-specific immunotherapy. *Vet Dermatol*. 15: 5, 2004.
- 12) Inman AO, Olivry T, Dunston SM, et al. Electron microscopic observations of stratum corneum intercellular lipids in normal and atopic dogs. *Vet. Pathol*. 38: 720-723, 2001.
- 13) Keppel KE, Campbell KL, Zuckermann FA, et al. Quantitation of canine regulatory T cell populations, serum interleukin-10 and allergen-specific IgE concentrations in healthy control dogs and canine atopic dermatitis patients receiving allergen-specific immunotherapy. *Vet. Immunol Immunopathol*. 123:337-344, 2008.
- 14) Kunkle GA. The treatment of canine atopic disease. *In: Kirk RW (ed). Current Veterinary Therapy VII*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders. 1980, pp453-458.
- 15) Maeda S, Tsukui T, Saze K, et al. Production of a monoclonal antibody to canine thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and detection of TARC in lesional skin from dogs with atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol*. 103:83-92, 2005.
- 16) Mueller RS, Veir J, Fieseler KV, et al. Use of immunostimulatory liposome-nucleic acid complexes in allergen-specific immunotherapy of dogs with refractory atopic dermatitis - a pilot study. *Vet Dermatol*. 16: 61-68, 2005.
- 17) Mueller RS, Bettenay SV. Evaluation of the safety of an abbreviated course of injections of allergen extracts (rush immunotherapy) for the treatment of dogs with atopic dermatitis. *Am J Vet Res*. 62:307-310, 2001.
- 18) Mueller RS, Fieseler KV, Zabel S, et al. Conventional and rush immunotherapy in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 15:5, 2004.
- 19) Muller GH, Kirk RW. Canine atopy. *In: Small Animal Dermatology*, 2nd ed. WB Saunders. Philadelphia. 1976, pp398-408.
- 20) Mueller RS, Fieseler KV, Rosychuk RA, et al. Intradermal testing with the storage mite *Tyrophagus putrescentiae* in normal dogs and dogs with atopic dermatitis in Colorado. *Veterinary Dermatology*. 16: 27-31, 2005.
- 21) Olivry T, DeBoer DJ, Griffin CE, et al. The ACVD task force on canine atopic dermatitis: forewords

- and lexicon. *Vet. Immunol Immunopathol.* 81: 143-146, 2001.
- 22) Olivry T, Sousa CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIX): general principles of therapy. *Vet Immunol Immunopathol.* 81: 311-316, 2001.
- 23) Park S, Ohya F, Yamashita K, et al. Comparison of response to immunotherapy by intradermal skin test and antigenspecific IgE in canine atopy. *J Vet Med Sci.* 62: 983-988, 2000.
- 24) Power HT. Why do owners discontinue immunotherapy? *Vet Dermatol.* 11: 14, 2000.
- 25) Raymond GS, Robert ER. *Expert Guide to Allergy and Immunology.* American College of Physicians; 1 edition. 1999.
- 26) Reiter LV, Tores SMF, Wertz PW. Characterization and quantification of ceramides in the non-lesional skin of canine patients with atopic dermatitis compared with controls. *Vet Dermatol.* 20:260-266, 2009.
- 27) Rosser EJ. Aqueous hyposensitization in the treatment of canine atopic dermatitis: a retrospective study of 100 cases. *In: Kwochka KW, Willemse A, von Tscharner C, (eds). Advances in Veterinary Dermatology, Vol. 3.* Oxford. UK. Butterworth Heinemann. 1998, pp169-76.
- 28) Schwartzman RM, Mathis L. Immunotherapy for canine atopic dermatitis: efficacy in 125 atopic dogs with vaccine formulation based on ELISA allergy testing. *Vet Aller Clin Immunol.* 5:144-152, 1997.
- 29) Scott DW, Miller WH Jr, Griffin CE. *Skin immune system and allergic skin disease. Small Animal Dermatology.* Philadelphia. WB Saunders. 2001, pp543-666.
- 30) Scott DW. Observations on canine atopy. *J Am Ani Hos Assoc.* 17: 91-100, 1981.
- 31) Scott DW, Miller WH.Jr. Pentoxifylline for the management of pruritus in canine atopic dermatitis: An open clinical trial with 37 dogs. *獣医臨床皮膚科.* 13: 5-11, 2007.
- 32) Shida M, Kadoya M, Park SJ, et al. Allergen-specific immunotherapy induces Th1 shift in dogs with atopic dermatitis. *Vet. Immunol Immunopathol.* 102:19-31, 2004.
- 33) Walton AD, MacDonald JM. Immunotherapy in canine atopy. *In: Kirk RW, Bonagura JD, (eds). Current Veterinary Therapy XI.* Philadelphia. WB Saunders. 1991, pp505-508.
- 34) Willemse A, Van den Brom WE, Rijnberk A. Effect of hyposensitization on atopic dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc.*10:1277-1280, 1984.
- 35) Willemse T, Bardagi M, Carlotti DN, et al. *Dermatophagoides farinae*-specific immunotherapy in atopic dogs with hypersensitivity to multiple allergens: A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Vet J.* 180:337-342, 2009.
- 36) Zur G, White SD, Ihrke PJ, et al. Canine Atopic Dermatitis: A Retrospective Study of 169 Cases Examined at the University of California, Davis, 1992-1998. Part 2. Response to Hyposensitization. *Vet Dermatol.* 13:103-111, 2002.
- 37) 牛草貴博, 中村孝行, 野田正志ほか. 「急速減感作療法を行った15症例について -飼主様の感想を交えて-」. 第30回動物臨床医学会年次大会プロシーディング. No.3:5-8, 2009.