

食物アレルギー児における食物抗原負荷試験 前後の血漿ヒスタミンおよびトリプターゼ濃 度の変動について

昭和大学医学部小児科学教室

大 塚 武 内 田 啓 司 尾 登 誠
松 本 勉 桑 畑 圭 子 田 角 恭 子
有 田 昌 彦

Key words : food allergy, food challenge, plasma histamine concentration
plasma tryptase concentration, RIA

要 旨

該当食物に対する特異 IgE 抗体陽性の13人の食物アレルギー児と対照として5人の非アトピー児にそれぞれ21回と5回の経口食物負荷試験を行い、誘発される症状の有無と血漿ヒスタミンおよびトリプターゼ濃度の推移について検討した。血漿ヒスタミンおよびトリプターゼ濃度はRIA法により食物負荷後240分まで経時的に測定した。

その結果、負荷陽性群のうち即時型の誘発症状を認めた症例において平均血漿ヒスタミン濃度は負荷後120分にピークを示し、負荷前に比べて負荷後120分と240分に有意な上昇を認めた($P<0.01$)。平均血漿トリプターゼ濃度は負荷後240分にピークを示し、負荷前に比べ負荷後240分に有意な上昇を認めた($P<0.01$)。なお対照群においては血漿ヒスタミンおよびトリプターゼ濃度の有意な変動を認めなかった。

今回の結果より、食物負荷前後での血漿ヒスタミンおよびトリプターゼ濃度の測定は、食物負荷試験において客観的な指標となる可能性を示唆した。

はじめに

食物アレルギーの診断は、誘発歴、血清特異 IgE 抗体、皮膚テストなどを参考にしながら最終的には該当食物の除去・経口負荷試験による過敏症状の有無によって確定される。しかし、この除去・負荷試験は主観的評価にもとづくものであり、検者によっては判定が異なることも想定される。そこで今回我々は、食物アレルギー児に対して負荷試験を実施し、その前後でchemical mediatorである血漿中のヒスタミンおよびトリプターゼ濃度を経時的に測定し、食物負荷試験での客観的指標となるかについて検討を加えたので報告する。

対象および方法

1. 対象

Abbreviations : Dermatophagoides pteronyssinus, EIA : enzyme immunoassay, IgE : immunoglobulin E, RAST : radioallergosorbent test, RIA : radioimmunoassay

昭和大学小児科に入院した特定食物に対する過敏症状の出現、あるいは除去による過敏症状の改善の既往があり、かつ特異 IgE 抗体が該当食物に陽性を示す1歳6カ月から14歳(平均4.3歳)の食物アレルギー児13例を対象とした(食物アレルギー群)(Table 1)。また、1歳9カ月から10歳(平均4.8歳)の肺炎や気管支炎で入院し、すでに主要症状が消失し、かつ検査値が正常にもどった患児5例を対照として用いた(対照群)。なおこれらの患児はいずれも血清 IgE 値は正常範囲にあり、主要食物、ダニに対する特異 IgE 抗体が陰性でアトピー疾患の既往歴と家族歴のない児である。

食物アレルギー群13例の基礎アレルギー疾患はアトピー性皮膚炎が9例であり、このうち1例は蕁麻疹、3例は気管支喘息、1例は蕁麻疹と気管支喘息を合併している。また、13例中4例は気管支喘息のみの症例であり、いずれも該当食物の除去で発作の軽減が確認されている。

2. 方法

Table 1 Backgrounds of patients with food allergy

No.	Name	Age, Sex	Primary diagnosis	RAST score (PRU/mg)	IgE (IU/ml)
1	■	3 y. M	Atopic dermatitis	Egg white 4(17.5<) Dp 3(3.7)	981
2	■	4 y. M	Atopic dermatitis Bronchial asthma Urticaria	Egg white 4(17.5<) Cow milk 4(17.5<) Dp 4(17.5<)	7524
3	■	1 y. M	Bronchial asthma	Egg white 2(2.9) Dp 2(2.7)	99
4	■	2 y. M	Bronchial asthma	Egg white 2(1.7) Cow milk 2(0.9) Dp 0(0.35>)	164
5	■	3 y. F	Bronchial asthma	Egg white 3(11.9) Dp 4(17.5<)	930
6	■	4 y. M	Atopic dermatitis Bronchial asthma	Egg white 1(0.4) Cow milk 1(0.4) Dp 4(17.5<)	499
7	■	14 y. F	Atopic dermatitis	Wheat 2(1.2) Rice 3(4.5) Dp 4(17.5<)	9860
8	■	6 y. M	Atopic dermatitis Bronchial asthma	Egg white 3(7.7) Dp 4(17.5<)	1824
9	■	1 y. M	Atopic dermatitis Urticaria	Egg white 3(6.2) Dp 0(0.35>)	48
10	■	3 y. M	Atopic dermatitis Bronchial asthma	Egg white 3(4.2) Cow milk 1(0.5) Dp 4(17.5<)	4465
11	■	3 y. M	Atopic dermatitis	Egg white 3(13.0) Wheat 2(2.2) Dp 4(17.5<)	353
12	■	4 y. F	Bronchial asthma	Egg white 2(2.0) Cow milk 1(0.4) Dp 4(17.5<)	791
13	■	3 y. M	Atopic dermatitis	Egg white 4(17.5<) Cow milk 1(0.6) Dp 4(17.5<)	6136

食物アレルギー児13例について入院前より該当食物の厳格除去を継続している児については入院後も引き続き厳格除去とし、入院前に該当食物の厳格除去が行われていない児においては、入院後負荷試験まで2週間は厳格除去を行ったうえで該当食物の負荷試験を施行した。また、入院前より服用中の抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤については、入院後負荷試験まで少なくとも1週間中止した。負荷試験は卵12回、牛乳6回、小麦2回、米1回の合計21回施行した。また負荷試験当日はすべての薬剤を中止し、測定終了時まで負荷食物を除いて絶飲食とし、午前中に行った。負荷食物の投与量については、個々の症例において過去の誘発歴、RAST scoreなどを参考として、卵はかたゆで全卵1/8個から半熟全卵1個、牛乳は200mlから400mlの範囲で、また小麦はゆでうどん220g、米は米飯220gとし、open challengeによる単回経口負荷とした。対照群5例についても同様の方法で、卵はかたゆで1個、牛乳は200mlを投与量として、卵1回、牛乳4回の合計5回経口投与し、食物アレルギー群と比較した。

食物負荷前後での血漿ヒスタミンおよびトリプターゼ濃度測定のための検体の採取は、負荷30分前に非検者の肘静脈に20Gの留置針でヘパリン加生理食塩水の

入った採血用ルートを確保し、食物負荷前、負荷後5分、15分、30分、60分、120分、240分に採血し、直ちに冷却したEDTA-2Naの入ったプラスチックチューブに移し、4℃、1000xgで10分間遠心したのち血漿の上部1/3を標本（採血後20分以内に分離完了）として、測定まで-40℃で保存した。なお、血漿中ヒスタミン濃度はImmunotech社製のキット（測定感度0.5nM）を用いてradioimmunoassay (RIA)により測定した。また、血漿中のトリプターゼ濃度は、食物負荷前、負荷後60分、120分、240分についてPharmacia社製のサンドイッチ法によるRIAキット（測定感度0.5μg/l）を用いて測定した。なおトリプターゼ濃度については、感度以下の測定結果は、便宜上0.5μg/lとして統計学的処理を行った。検定はWilcoxon rank-sum testならびにWilcoxon signed-rank testを用いて行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

1. 食物負荷後の誘発症状および症状発現時間

食物アレルギー児13例に対する21回の食物負荷試験において9例に過敏症状が誘発され（負荷陽性群）、12例は何等症状が出現しなかった（負荷陰性群）。負荷陽性群9例の誘発症状の内訳は、5例が皮膚症状のみ、3例が皮膚症状と消化器症状、1例が皮膚症状と呼吸器症状であった。皮膚症状は掻痒、紅斑、膨疹、皮疹の悪化など、消化器症状は腹痛、嘔吐、下痢、呼吸器症状は咳嗽、喘鳴などであった。また、過敏症状が発現し始めた時間は、0～30分に2例、30分～1時間に1例、1～2時間、2～4時間、4～24時間におおの2例ずつであった（Table 2）。

2. 食物アレルギー群（負荷陽性群、負荷陰性群別）と対照群における血漿ヒスタミンおよびトリプターゼ濃度の変動

Table 2

Symptoms induced by food challenges		
Food challenges (n=21)	Negative (n=12)	
	Positive (n=9)	Cutaneous (n=5) Cutaneous + Gastrointestinal (n=3) Cutaneous + Respiratory (n=1)
The onset time of symptoms		
Positive challenges (n=9)	0 ~ 30min (n=2)	
	30min ~ 1h (n=1)	
	1 ~ 2h (n=2)	
	2 ~ 4h (n=2)	
	2 ~ 24h (n=2)	

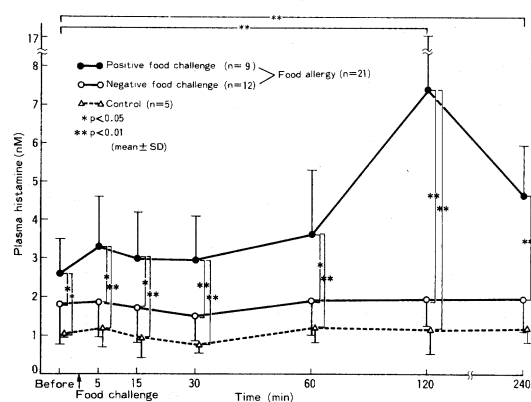


Fig. 1 Changes in plasma histamine concentrations in patients with positive and negative food challenges.

食物アレルギー児の食物負荷前後における血漿ヒスタミンおよびトリプターゼ濃度の経時的変動を負荷陽性群と負荷陰性群に分けて検討した結果では、負荷前の血漿ヒスタミン濃度は負荷陽性群は $2.60 \pm 0.88 \text{ nM}$ (nmol/l) (mean $\pm$ SD), 負荷陰性群は $1.79 \pm 1.04 \text{ nM}$, 対照群は $1.06 \pm 0.11 \text{ nM}$ であり、負荷陽性群では負荷陰性群や対照群に比べて有意に高値であった。負荷陰性群においても対照群に比べ高値であったが有意差はなかった。また、負荷後の同時刻における血漿ヒスタミン濃度もすべての時刻において負荷陰性群、対照群に比べ負荷陽性群で有意に高値であった。負荷陰性群と対照群では、負荷後の血漿ヒスタミン濃度はすべての時刻において負荷陰性群で対照群に比べて高値であったが有意差はなかった。負荷陽性群では負荷前と比べ、負荷後120分にピークを認め、負荷後120分に $7.42 \pm 9.62 \text{ nM}$, 240分に $4.66 \pm 1.27 \text{ nM}$ と有意な上昇を認めた。負荷陰性群では負荷前と比べ負荷後に血漿ヒスタミン濃度の上昇を認めなかった。対照群においても負荷前後で血漿ヒスタミン濃度にはほとんど変動を認めなかった (Fig. 1)。

次に負荷前の血漿トリプターゼ濃度は負荷陽性群、負荷陰性群、対照群の三者間で有意差を認めなかった。しかし、負荷陽性群では、負荷後240分に $0.67 \pm 0.17 \mu\text{g/l}$ と負荷前と比べ有意な上昇を認めた。一方、負荷陰性群では負荷前と比べ負荷後に血漿トリプターゼ濃度の変動を認めなかった。同様に対照群においても負荷後に血漿トリプターゼ濃度の変動を認めなかった (Fig. 2)。

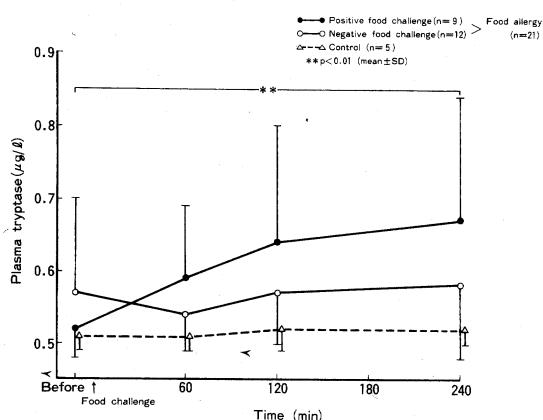


Fig. 2 Changes in plasma tryptase concentrations in patients with positive and negative food challenges.

3. 即時型、非即時型誘発症状別での血漿ヒスタミンおよびトリプターゼ濃度の変動

負荷陽性群をさらに誘発症状が2時間以内に発現した即時型 (n=5) と2時間以降に発現した非即時型 (n=4) の2群に分けて検討した。負荷前の血漿ヒスタミン濃度は、即時型群では $2.94 \pm 0.82 \text{ nM}$, 非即時型群では $2.18 \pm 0.75 \text{ nM}$ であり有意差はなかった。しかし、即時型群においては、負荷後120分に $10.34 \pm 12.00 \text{ nM}$ とピークを示し、負荷後240分に $4.88 \pm 0.87 \text{ nM}$ と負荷前に比べて有意な上昇を認めた。非即時型群においても負荷後240分に $4.38 \pm 1.60 \text{ nM}$ と負荷前に比べて血漿ヒスタミン濃度の上昇傾向を認めたが有意差はなかった (Fig. 3)。

一方血漿トリプターゼ濃度については、負荷前は即時型群、非即時型群で有意差を認めなかった。しかし、即時型群においては、負荷後240分に $0.75 \pm 0.18 \mu\text{g/l}$ とピークを認め、負荷前に比べて有意な上昇を認めた。非即時型群においては負荷後に有意な上昇を認めなかった (Fig. 4)。

次に即時型の誘発症状を呈した個々の症例について、誘発症状ならびに症状発現時間と血漿ヒスタミンおよびトリプターゼ濃度の上昇との時間的關係について検討した。その結果、誘発された過敏症状がピークを示す時間と血漿ヒスタミン濃度がピークを示す時間はほぼ一致していた。しかし、誘発症状が出現し始める時間と血漿ヒスタミンおよびトリプターゼ濃度がピークを示す時間との間には一定の傾向は認められなかった。

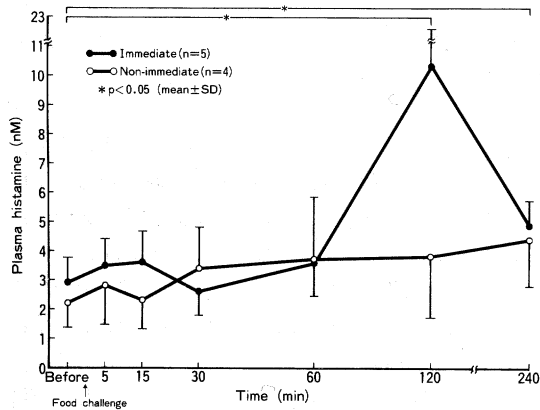


Fig. 3 Changes in plasma histamine concentrations in patients with immediate and non-immediate reactions after food challenges.

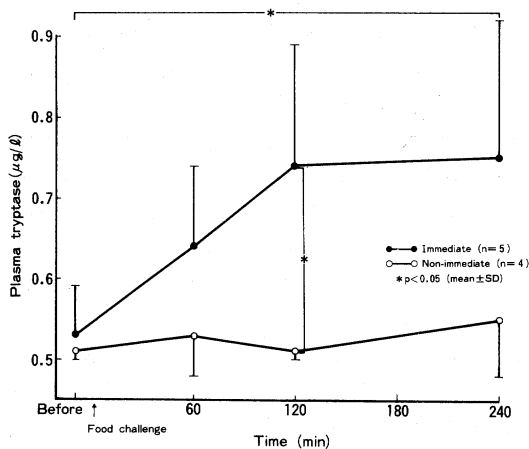


Fig. 4 Changes in plasma tryptase concentrations in patients with immediate and non-immediate reactions after food challenges.

また血漿トリプターゼ濃度がピークを示す時間は、血漿ヒスタミン濃度がピークを示す時間に比べ遅れていた (Table 3)。

考 案

アレルギー疾患での抗原誘発試験における血漿ヒスタミンの変動については、すでに気管支喘息や寒冷蕁麻疹患者などを対象に数多く検討されている。それらの結果はいずれも抗原負荷後に血漿ヒスタミン濃度が上昇することを報告している。しかし、食物アレルギー

Table 3 Relation between symptoms and plasma histamine and tryptase concentrations in patients with immediate reactions after food challenges.

No.	Name	Food	Symptoms induced by food challenge	The onset time of symptoms	Plasma histamine and tryptase concentrations following food challenge		Peak concentration time after food challenge
					Before	After (Peak concentration)	
2		Egg	Erythema, Urticaria, Itching, Abdominal pain, Diarrhea	15min	2.0 nM	34.3nM	120min
					0.5 μg/l >	1.08μg/l &	240min
9		Egg	Erythema, Urticaria, Itching, Angioedema	75min	2.5 nM	4.7 nM	120min
					0.5 μg/l >	0.73μg/l &	240min
10		Cow milk	Erythema, Itching, Abdominal pain, Diarrhea	80min	4.2 nM	5.1 nM	120min
					0.64μg/l &	0.76μg/l &	120min
11		Egg	Itching, Cough, Wheezing	45min	2.4 nM	5.3 nM	240min
					0.5 μg/l >	0.65μg/l &	240min
13		Cow milk	Erythema, Urticaria, Itching, Abdominal pain, Diarrhea, Vomiting	5 min	3.6 nM	6.4nM	240min
					0.5 μg/l >	0.74μg/l &	240min

一患者における食物負荷前後での血漿ヒスタミンの変動についての報告は少ない^{1,2,3)}。Bellanti らは¹⁾は食物アレルギーの疑われる患者に皮下注における食物負荷を行い、負荷後30分まで経時的に酵素アイソトープ法により血漿ヒスタミン濃度を測定し、誘発症状を認めた患者では、負荷後3～10分に上昇することを報告している。また Atkins ら²⁾は、食物アレルギー患者に経口的に抗原負荷試験を行ない、経時的に酵素アイソトープ法によって血漿ヒスタミン濃度を負荷後60分まで測定している。それによると、劇的な誘発症状を認めた患者のみに、負荷後30分に血漿ヒスタミン濃度の上昇を認めたものの、誘発症状が軽微な患者においては、上昇を認めなかったと報告している。さらに、Sampson ら³⁾は、食物アレルギーが疑われるアトピー性皮膚炎児に、二重盲検法による経口食物負荷試験を行ない、EIA法により血漿ヒスタミン濃度を負荷前後で測定している。負荷後の血液は、誘発症状を認めない場合には負荷後30分で採取され、誘発症状を認めた例では誘発症状出現直後、15分、30分後に採取された。また誘発症状はすべて負荷後10～90分以内に出現したという。そして、負荷後の血漿ヒスタミン濃度は、プラセボ投与例、負荷試験で誘発症状が出現しなかった例では上昇せず、負荷試験で誘発症状が出現した例のみに負荷後に血漿ヒスタミン濃度の上昇を認めたと報告している。これらの報告においては、血漿ヒスタミン濃度は負荷後比較的短時間に上昇を認めている。しかしながら、食物負荷後の血漿ヒスタミン濃度は、短時間の経時変化でしか検討されておらず、比較的長時間におよぶ経時変化を観察した報告はない。

今回の我々の検討は、食物負荷後240分まで経時的に血漿ヒスタミン濃度を測定しており、その結果、負荷陽性群で抗原負荷直後にわずかな血漿ヒスタミン濃度の上昇する傾向を得ているものの有意ではなかった。むしろ抗原負荷後120分にピークを認め、負荷後120分と240分に負荷前と比べ血漿ヒスタミン濃度の有意な上昇を認めた。このことは、抗原負荷後短時間に上昇する血漿ヒスタミンは、おそらく摂取した食物抗原が腸管粘膜での反応の結果、肥満細胞より遊離し血中に吸収されたものと推定される。しかし、血漿中のヒスタミンは非常に速やかに代謝され⁴⁾⁵⁾、半減期は数分以内と非常に短い。消化管内に注入されたヒスタミンの大部分は、門脈循環、腎循環により代謝される⁶⁾ために、消化管の肥満細胞からのヒスタミン遊離だけでは、血漿ヒスタミン濃度を上昇させるには十分でないと考えられる。また、最近では摂取された食物蛋白は完全には消化されないで抗原性を有したまま循環系へ侵入すると考えられている。これらのことを考えあわせると、今回の結果で、従来の報告よりも遅れて血漿ヒスタミン濃度の上昇を認めたことに関しては、負荷された食物が消化過程を経た後も抗原性のある高分子として小腸より持続的に吸収され、循環系を介して皮膚や肺などの標的臓器に到達し、そこで肥満細胞よりヒスタミンが遊離している可能性を推測させるものである。ことに今回の症例をさらに誘発症状の有無、即時型、非即時型の誘発症状で分けて検討すると、即時型の誘発症状を認めた症例で血漿ヒスタミン濃度が有意に上昇することから食物アレルギー児での食物抗原負荷試験では、即時型反応を呈する児であっても少なくとも負荷後4時間程度までの血漿ヒスタミン濃度の測定は必要であり、その測定は負荷試験において臨床症状という主観的評価のみならず客観的指標として用いることが可能ではないかと考えられる。

今回負荷された食物は、いずれも本来ヒスタミンの含有量は少ないものばかりであり⁷⁾、摂取した食物中のヒスタミンの影響は少ないと考えられたが、血漿ヒスタミンの生理的な変動として食物摂取1～3時間後の上昇が報告されている⁸⁾。そこで我々は、非アトピー児においても検討を行なった。しかし、血漿ヒスタミン濃度は、食物投与後においても有意な上昇を認めなかった。

次に同一症例について血漿トリプターゼ濃度の変動では、食物負荷試験前に比べて負荷後240分で有意な上昇を認めている。さらに誘発症状の有無と即時型、非

即時型の誘発症状で分けた検討においては、即時型の誘発症状を認めた症例で、血漿トリプターゼ濃度が有意に上昇した。

トリプターゼは1981年に Schwartz ら⁹⁾によりトリプシン様中性プロテアーゼとして精製され、生体内では肥満細胞の分泌顆粒内に豊富に貯蔵されている化学伝達物質である。血中放出後の安定性は同様に顆粒内に貯蔵されているヒスタミンよりもはるかに高く¹⁰⁾¹¹⁾、半減期は約2時間といわれている¹²⁾。トリプターゼの分子量は134kdで、4つの subunit がヘパリンを介して結合している tetramer である⁹⁾。各 subunit 上には各々1カ所ずつの酵素活性基が存在しており、ヘパリンが除去されると各 subunit が解離し、monomer となり酵素活性の失活が起るとされている¹³⁾。

トリプターゼの in vivo における生物学的機能については、まだ明確にはされていない。しかし、in vitro においてはいくつかの効果が認められ、凝固に対する抑制効果¹³⁾¹⁴⁾、結合組織代謝に対する効果¹⁵⁾、気管支平滑筋のヒスタミンによる収縮反応の増強¹⁶⁾、C3からアナフィラトキシン C3a の生成¹⁷⁾などが報告されている。

また好塩基球中のトリプターゼは肥満細胞に比べて1/100から1/1000ときわめて微量であるため¹⁸⁾、肥満細胞の特異的な活性化の指標として有用である。そしてヒスタミンと異なり、血液採取や分離中の誤差が問題となりにくく、血漿でも血清でも測定が可能であり、半減期の採取時間もヒスタミンと比べて問題となりにくいと考えられる。

トリプターゼは全身性アナフィラキシー、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、などの患者において各種抗原誘発試験前後で血液、気管支肺胞洗浄液、皮膚チャンパー液、鼻汁などを用いて測定され、肥満細胞の活性化の有用な指標となることが報告されている¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾²²⁾²³⁾。すでに食物負荷試験前後においても食物アレルギーを有する喘息またはアトピー性皮膚炎の患者で血漿中のヒスタミンとトリプターゼ濃度が測定され、負荷陽性例ではヒスタミンとトリプターゼの上昇が認められ、トリプターゼはヒスタミンより遅れて上昇が認められたことが報告されている²²⁾。

今回の我々の結果でも血漿トリプターゼ濃度のピークは240分と血漿ヒスタミンに遅れて上昇した。これについて Schwartz らはハチ毒による実験の全身性アナフィラキシーにおいて、反応後の血漿ヒスタミン濃度のピークは5～10分後であるのに対し、血漿トリプターゼ濃度のピークは1～2時間後であり、トリプターゼ

がヒスタミンに比べて遅れて出現する理由の一つは、分子量の大きさによる反応組織よりの拡散率の違いによると結論している²³⁾。このように特に即時型の誘発症状を認めた症例での血漿トリプターゼ濃度の上昇は、未消化抗原活性物質が血中に移行した後、標的臓器に到達し肥満細胞より遊離されたことによるものと推測され、血漿ヒスタミン濃度の上昇が肥満細胞由来であることを間接的に証明するものであると思われる。しかし、血漿トリプターゼの測定感度は血漿ヒスタミンに比べて悪く、顕著な誘発症状を認める症例では評価できても軽微な症状のみを誘発した症例では明らかな上昇が確認できなかった。この理由として我々の用いた Pharmacia 社製の RIA キットでは酵素活性を有する tetramer のみを測定し、酵素活性をもたない monomer は測定されない。一方、Schwartz らは、サンドイッチ ELISA 法を用いて monomer のみを測定している。そして tetramer は測定時に monomer にすべて変換するため、tetramer と monomer を同時に測定することとなる²⁴⁾。しかしながら、肥満細胞から遊離したトリプターゼが血中ではどのような比率で tetramer あるいは monomer として存在するのかについては知られていない¹⁰⁾。したがって血中のトリプターゼの測定法については、今後これらのことを考慮し、検討していく必要があると考えられる。また、今回トリプターゼについては測定感度以下の検体も多く、より感度の高い測定法の開発も望まれる。

結 語

今回の結果から、食物アレルギーの診断や耐性獲得の評価に用いられる食物抗原負荷試験にあたって血漿ヒスタミンおよびトリプターゼ濃度の測定は、負荷試験の評価により客観性をもたせる指標となることが示唆された。

本論文の要旨は、第27回日本小児アレルギー学会および第41回日本アレルギー学会総会において発表した。

稿を終えるに当たり、血漿ヒスタミン、トリプターゼの測定にあたり、御指導、御協力いただきました昭和大学薬学部薬品分析化学教室、辻 章夫教授ならびに教室員の皆様に感謝いたします。

文 献

- 1) Bellanti, J. A., Nerurkar, L. S. and Willoughby, J. W. : Measurement of plasma histamine in patients with suspected food hypersensitivity. *Ann. Allergy* 47, 260-263, 1981.
- 2) Atkins, F. M., Steinberg, M. S. and Metcalfe, D. : Evaluation of immediate adverse reactions to foods in adult patients : II. A detailed analysis of reaction patterns during oral food challenge. *J. Allergy Clin. Immunol.* 75, 356-363, 1985.
- 3) Sampson, H. A. and Jolie, P. L. : Increased plasma histamine concentrations after food challenges in children with atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.* 311, 372-376, 1984.
- 4) Kapeller-Adler, R. : Histamine catabolism in vitro and in vivo. *Fed. Proc.* 24, 757-765, 1965.
- 5) Snyder, S. H. and Axelrod, J. : Tissue metabolism of histamine- C^{14} in vivo. *Fed. Proc.* 24, 775-776, 1965.
- 6) Brunner, M. and Walzer, M. : Absorption of indigested proteins in human beings : the absorption of unaltered fish proteins in adults. *Arch. Intern. Med.* 42, 172-179, 1928.
- 7) 尾登 誠 : 小児アトピー性疾患児におけるブリックテストの非特異的反応に関する検討. *昭医会誌* 51, 385-394, 1991.
- 8) Imamura, I., Watanabe, T., Maeyama, K., Kubota, A., Okada, A. and Wada, H. : Effect of food intake on urinary excretions of histamine, N^1 -methylhistamine, imidazole acetic acid and its conjugate(s) in human and mice. *J. Biochem.* 96, 1931-1937, 1984.
- 9) Schwartz, L. B., Lewis, R. A. and Austen, K. F. : Tryptase from human pulmonary mast cells : purification and characterization. *J. Biol. Chem.* 256, 11939-11943, 1981.
- 10) Schwartz, L. B. and Bradford, T. R. : Regulation of tryptase from human lung mast cells by heparin : stabilization of the active tetramer. *J. Biol. Chem.* 261, 7372-7379, 1986.
- 11) Alter, S. C., Metcalfe, D. D., Bradford, T. R. and Schwartz, L. B. : Regulation of human mast cell tryptase : effects of enzyme concentration, ionic strength and the structure and negative charge density of polysaccharides. *Biochem. J.* 248, 821-827, 1987.
- 12) Schwartz, L. B., Yunginger, J. W., Miller, J., Bokhari, R. and Dull, D. : Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J.*

- Clin. Invest. 83, 1551-1555, 1989.
- 13) Maier, M., Spragg, J. and Schwartz, L. B. : Inactivation of human high molecular weight kininogen by human mast cell tryptase. J. Immunol. 130, 2352-2356, 1983.
 - 14) Schwartz, L. B., Bradford, T. R., Littman, B. H. and Wintroub, B. U. : The fibrinogenolytic activity of purified tryptase from human lung mast cells. J. Immunol. 135, 2672-2677, 1985.
 - 15) Gruber, B. L., Schwartz, L. B., Ramamurthy, N. S., Irani, A. M. and Marches, M. J. : Activation of latent rheumatoid synovial collagenase by human mast cell tryptase. J. Immunol. 140, 3936-3942, 1988.
 - 16) Sekizawa, K., Caughey, G. H., Lazarus, S. C., Gold, W. M. and Nadel, J. A. : Mast cell tryptase causes airway smooth muscle hyperresponsiveness in dogs. J. Clin. Invest. 83, 175-179, 1989.
 - 17) Schwartz, L. B., Kawahara, M. S., Hugli, T. E., Vik, D., Fearon, D. T. and Austen, K. F. : Generation of C3a anaphylatoxin from human C3 by human mast cell tryptase. J. Immunol. 130, 1891-1895, 1983.
 - 18) Castells, M. C., Irani, A. M. and Schwartz, L. B. : Evaluation of human peripheral blood leukocytes for mast cell tryptase. J. Immunol. 138, 2184-2189, 1987.
 - 19) Schwartz, L. B., Atokins, P. C., Bradford, T. R., Fleekop, P., Shalit, M. and Zweiman, B. : Release of tryptase together with histamine during the immediate cutaneous response to allergen. J. Allergy Clin. Immunol. 80, 850-855, 1987.
 - 20) Wenzel, S. E., Fowler III, A. A. and Schwartz, L. B. : Activation of pulmonary mast cells by bronchoalveolar allergen challenge. Am. Rev. Respir. Dis. 137, 1002-1008, 1988.
 - 21) Castells, M. and Schwartz, L. B. : Tryptase levels in nasal-lavage fluid as an indicator of the immediate allergic response. J. Allergy Clin. Immunol. 82, 348-355, 1988.
 - 22) Ebbeling, W. L., Schwartz, L. B. and Buckley, R. H. : Comparison of plasma histamine (H) and tryptase levels following double-blind placebo-controlled food challenges (DBPCFC'S) in patients with asthma (AS) and/or atopic dermatitis (AD). J. Allergy Clin. Immunol. 81, 69 (Abstr.), 1988.
 - 23) Schwartz, L. B., Yunginger, J. W., Miller, J., Bokhari, R. and Dull, D. : Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. J. Clin. Invest. 83, 1551-1555, 1989.
 - 24) Wenzel, S., Irani, A. A., Sanders, J. M., Bradford, T. R. and Schwartz, L. B. : Immunoassay of tryptase from human mast cells. J. Immunol. Methods 86, 139-142, 1986.

CHANGES IN PLASMA HISTAMINE AND TRYPTASE CONCENTRATIONS FOLLOWING FOOD CHALLENGES IN CHILDREN WITH FOOD ALLERGY.

Takeshi Ohtsuka, Keiji Uchida, Makoto, Onobori, Tsutomu Matsumoto, Keiko Kuwahata, Kyouko Tatsuno and Masahiko Arita

Department of Pediatrics, Showa University, School of Medicine

This study was undertaken to determine whether the measurement of plasma histamine and tryptase concentrations after food challenges provides an additional predictive marker for the diagnosis of food allergy. In 13 patients who were sensitive to food antigen-specific IgE, 21 oral food challenges were performed. In 5 non-atopic subjects (controls), 5 oral food challenges were performed in the same manner.

Plasma histamine concentration was measured by RIA before and 5, 15, 30, 60, 120, 240, min after challenge. Plasma tryptase concentration was measured by RIA before and 60, 120, 240 min after challenge.

Significant rise in plasma histamine concentrations was observed at 120 and 240 min after challenge in patients who had some hypersensitivity reactions. Plasma tryptase levels were significantly increased at 240 min after challenge in the same patients.

No significant change in plasma histamine and tryptase concentrations was observed after the challenges in the controls.

The results suggest the possible relationship between provocation symptoms with food challenge and elevation of plasma histamine and tryptase levels.

Plasma histamine and tryptase measurement of concentrations after food challenge may be useful in diagnosis of food allergy.

(Accepted : March 27, 1992)