

ダニ・アトピー患者のヒスタミン遊離試験成績

各臨床因子との関連

東京大学医学部物療内科

灰田美知子 須甲松伸 奥平博一 伊藤幸治

国立相模原病院

宮本昭正

ヒスタミン遊離試験は手技が繁雑であるため、これを用いた臨床的検討は少ない。今回、男性25例、女性20例のダニ・アトピー患者でダニ・アレルゲンによるヒスタミン遊離試験を行った。ダニ・アレルゲン濃度は0.01%を原液としその10倍から1000万倍までの7濃度を用い、各濃度によって遊離したヒスタミン量を細胞中の全ヒスタミン量の比率として求め、ヒスタミン遊離率とした。また症例ごとにヒスタミン遊離曲線を求めこの曲線を解析するのに5つの指標を用い、これらの遊離率と指標を患者の背景別に集計した。その結果ダニ・アトピー患者のヒスタミン遊離試験成績は男性・25歳以下、または女性・26歳以上の症例で有意な遊離の亢進がみられた。RAST別でもスコア3+以上の群が2+以下の群に対し有意にヒスタミン遊離が亢進していたが有意差があったのは25歳以下のみであった。採血季節別検討では6～8月、9～11月採血群に遊離が亢進していたが、有意差のみられた指標は両者で若干異なっていた。減感作年数別では予想に反して減感作施行群では開始後3年から6年に渡って遊離の亢進がみられた。

Key words: allergy to the house dust mite — bronchial asthma — histamine release test

緒言

気管支喘息を中心とするアトピー性疾患の評価法は既に多くの方法が検討されている。そのなかでヒスタミン遊離試験は皮膚反応や、RAST法と異なり、手技が繁雑であるために、今までその臨床的検討は比較的少なかったが、今回各種パラメーターを利用してその基礎的集計を試みたので報告する。ヒスタミン遊離試験は全てダニ・アトピー患者から作成した白血球浮遊液を一定濃度のダニ抗原希釈列で刺激し、各濃度に対

して遊離したヒスタミン量を測定し遊離前の各検体から得られる全ヒスタミン量に対する割合、すなわちヒスタミン遊離率を算出した。また、各患者におけるヒスタミン遊離の指標として、(1)細胞表面のIgE抗体量を示すと言われている50%、30%ヒスタミン遊離を与えるダニ抗原濃度 (concentration necessary for 30%, 50% histamine release, C_{30%HR}, C_{50%HR}), (2)細胞の反応性の指標となると言われているピーク値を与えるダニ抗原濃度 (concentration for maximum histamine release, C_{max}), (3)ピーク値、すなわち、ヒスタミン遊離の最も高い値を全ヒスタミンに対する百分率で示したもの (maximum histamine release, HR_{max}), (4)抗原を添加しない時にもみられるヒスタミン遊離 (control histamine release, HR_{cont})を求めた。以上について患者の年齢、性、RAST値、採血季節、減感作年数別等の集計を施行し検討を加えた。

材料および方法

1. 対象：臨床アレルギー研究所、東京大学物療内科

Received: August 29, 1990

Accepted: December 12, 1990

Abbreviations: BBS borate buffered saline; EDTA ethylenediamine tetra-acetic acid; OPT o-phthalaldehyde; PCA perchloric acid; Pipes Piperazine-N,N'-bis (2-ethanesulfonic acid); RAST radioallergosorbent test; HR_{max} maximum histamine release (%); HR_{cont} control histamine release (%); C_{max} concentration necessary for maximum histamine release; C_{50%HR} concentration necessary for 50% histamine release; C_{30%HR} concentration necessary for 30% histamine release

外来を受診したダニ・アトピー気管支喘息患者45例(男性25例, 女性20例)を選択した。年齢は6~75歳であり, 全員がダニ皮膚反応が陽性であった。今回の症例は本邦で最も頻度の高いダニ過敏症に限り, またヒスタミン遊離を行うためのアレルゲンはダニ・アレルゲンに限定した。臨床的背景は Table 1 に示す。ただし, ここでの重症度は日本アレルギー学会重症度判定委員会基準に従って「発作好発時期連続4週間の状態」により「過去1年間の重症度」として判定した。大発作で意識消失の既往があり, 重症と判定された例でも採血時期に症状が安定していれば採血の対象とした。今回, 重症度別検討を施行しなかったのは日本アレルギー学会重症度判定基準が実際の患者の採血時の病態と関連していないと考えたからである。なお, すべての症例は臨床症状の安定している時期に採血し, また採血時に発作を起こしている症例はなかった。また, 重症度と関係なくステロイド, 抗アレルギー剤使用症例は避けた。 β 刺激剤, キサンチン系薬剤はc-AMPの濃度を上昇させて好塩基球のヒスタミン遊離を抑制するが, これらは *in vitro* の実験結果であり内服常用量での *in vivo* の血中濃度では抗アレルギー効果は期待できないとの報告がある¹⁾²⁾。したがって, 喘息コントロールの問題もあり, 常用量の, これらの内服は許可した。しかし, 点滴直後など血中濃度が高値を示していることが考えられる場合には採血しなかった。

2. ヒスタミン遊離試験

(1) 緩衝液: 試薬は特級を用い, 次のように調整した。Pipes 緩衝原液: Pipes (ピペラジン-N, N'-bis (2-エタネルスルホン酸) (シグマ化学製) 75.6g; NaCl 69.28g, KCl 3.72g; 10N NaOH (半井化学薬品製) 43ml を, 二留水に溶解, 1N NaOH で pH 7.4~7.5 に調整して1l とした。Pipes A 緩衝液: Pipes 緩衝液原液40ml を10倍に希釈し, 30%ヒト血清アルブミン(マイルス研究所製, Pentex) 0.42ml を加えた。Pipes EDTA 緩衝液: Pipes A 緩衝液100ml に対し0.1M エチレンジアミン四酢酸 (EDTA, 半井化学薬品製) を4ml 加えた。Pipes ACM 緩衝液: Pipes A 緩衝液100ml に対して, 2mM Ca^{2+} (CaCl_2 , 半井化学薬品製) 4ml と0.5mM Mg^{2+} ($\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 半井化学薬品製) 1ml を加えた。

その他: グルコース・デキストラン溶液は6%クリニカル・デキストラン(ミドリ十字製)20ml に対し50%ブドウ糖(大塚製薬製)1.2ml を加えた。60%過塩素酸(60%PCA) (関東化学薬品製) は二留水で希釈して

6%とした。borate buffered saline (BBS) はNaCl 360g; ホウ酸12.5g; 1N NaOH 19.5ml をイオン交換水に溶解し, 2l とした。これを20倍液に希釈して用いた。

(2) ヒスタミン遊離: ダニ粗抗原(トリイ薬品凍乾末: ロット番号 K026) は使用時 BBS で0.01% (w/v) とし, これを原液として10倍から100万倍までの10倍希釈系列液を作成し, 添加抗原液とした。乾燥重量1mg の蛋白含量は650 μg であった。非発作時に肘静脈よりヘパリン採血 (20ml) を行い, 血液10ml に対し2.5ml のグルコース・デキストラン溶液を加えポリスチレン製試験管に移し静かに混和後, 室温で90分静置した。上層の白血球浮遊層を試験管に移し, Pipes EDTA 緩衝液50ml, 続いて, Pipes A 緩衝液50ml で3回洗浄した。洗浄は4 $^{\circ}\text{C}$, 1100rpm, 8分の条件で行った。洗浄後, 採血量の1.5倍量となるように Pipes ACM 緩衝液を加え, 細胞浮遊液とし, 予め37 $^{\circ}\text{C}$ に保温しておいた各ポリスチレン製の試験管 (ELKAY PRODUCTS Inc, Boston, USA) に1ml ずつ分注した。次に, 各ダニ抗原液希釈液0.2ml を添加し, 45分反応させた。反応後は4 $^{\circ}\text{C}$, 1500rpm で15分遠心し, 上清をヒスタミン測定時まで4 $^{\circ}\text{C}$ に保存した。同浮遊液にダニ抗原を含まないBBSを0.2ml 加えコントロールとし, 細胞浮遊液, 抗原液の代りに Pipes ACM 緩衝液1.0ml とBBS 0.2ml を加えブランクとした。細胞全体のヒスタミン含量, すなわち, 全ヒスタミン量の測定のためには抗原液の代りに6%PCA 0.2ml を細胞浮遊液1ml に加え細胞を完全に破壊したものを準備した。検体は全て2本ずつ準備した。

(3) ヒスタミン測定: Shore の方法³⁾を改変した。まずポリスチレン製試験管 (ELKAY PRODUCTS Inc., Boston, USA) にNaCl (半井薬品製) 300mg とn-ブタノール1.25ml (関東化学薬品製), 測定用サンプル1ml を加えた。次にpH 12.4~12.7 となるように3N NaOH を0.1ml 加えて, 10分間振盪, 室温で2500rpm, 5分間遠心した。次にポリプロピレン製試験管 (ELKAY PRODUCTS, Inc., Boston, USA) に0.12N HCl 0.6ml とn-ヘプタン1.9ml を予め入れ, 上述の遠心分離後のブタノール層(上層)から1.0ml を加えて10分間振盪し, 室温で15分以上静置した。下層のHCl 層0.5ml を, 新しいポリスチレン製試験管 (ELKAY) に移し, ice bath の中で安定させ, 1N NaOH を0.1ml 加え混和後, 25 μl の0.2%OPT 溶液 (o-phthal aldehyde, Durrum, Fluoropa; 20mg をメタノール10ml

Table 1 Clinical profile of each patient

Cases	Age	Sex	RAST	Season	Duration of hyposensitization (yr)	Severity of asthma
1. A. T.	10	F	3+	A	0	?
2. M. S.	11	F	3+	A	0	?
3. R. M.	12	F	3+	A	0	A
4. T. K.	15	F	3+	A	11.0	B~C
5. H. K.	22	F	2+	B	0	A
6. C. Y.	22	F	1+	D	3.8	A
7. Y. M.	29	F	3+	B	0	B
8. M. S.	29	F	2+	A	0	A
9. N. K.	29	F	1+	D	4.5	A
10. N. Y.	27	F	1+	C	2.5	A
11. M. S.	28	F	3+	C	0	A
12. M. H.	35	F	2+	ABCD	0	A
13. C. T.	38	F	3+	A	3.2	A
14. T. T.	37	F	2+	D	3.5	A
15. K. I.	37	F	2+	B	4.0	A
16. N. O.	41	F	1+	C	3.0	A
17. T. Y.	54	F	1+	C	0	A
18. T. A.	53	F	2+	CD	7.0	A
19. K. O.	57	F	2+	AC	4.0	B
20. K. K.	64	F	3+	C	3.5	B
21. K. I.	15	M	3+	D	2.0	?
22. A. H.	12	M	3+	A	4.5	B~C
23. T. U.	12	M	3+	A	0	A
24. S. H.	6	M	3+	A	3.0	?
25. H. O.	7	M	3+	A	2.5	B
26. T. H.	10	M	3+	A	2.0	?
27. M. A.	9	M	3+	A	0.25	A
28. S. T.	8	M	3+	A	0.8	?
29. K. S.	17	M	3+	BCD	0.5~1.5	A
30. H. M.	17	M	3+	A	7.0	?
31. K. H.	22	M	3+	B	0	A
32. S. S.	23	M	3+	C	0.17	?
33. C. I.	20	M	3+	C	4.0	?
34. Y. F.	26	M	3+	BD	2.8~3.0	A
35. K. N.	27	M	3+	C	7.0	?
36. Y. S.	32	M	3+	ACD	0	A
37. T. T.	35	M	3+	D	10	B
38. K. K.	31	M	3+	A	11	?
39. S. I.	34	M	2+	C	5.0	A
40. Y. I.	48	M	2+	B	6.0	A
41. A. K.	42	M	3+	D	9.0	?
42. T. T.	56	M	2+	C	9.0	A
43. H. T.	56	M	2+	C	4.0	A
44. K. O.	60	M	0.5+	B	6.0	A
45. T. T.	75	M	3+	D	12.0	?

① Season (Season at the time of study) :

A : Sept~Nov. B : Dec~Feb C : Mar~May D : Jun~Aug.

② Severity of asthma

A : mild B : moderate C : severe ? : unclear

に溶解)を加えた。正確に40分間反応させ、次に、2 M- H_3PO_4 (関東化学薬品)を加え直ちに反応を止めた。室温で安定したら、fluoromicrophotometer (Photomultiplier Microphotometer, American Instrument Co. Inc., Silver Spring, Maryland, USA)にて、蛍光を測定した。測定結果から、次の式によってヒスタミン遊離率を求めた。ヒスタミン遊離に用いた抗原濃度を横軸にとり、その濃度で遊離したヒスタミンの遊離率を縦軸に示した。

$$\text{ヒスタミン遊離率}(\% \text{HR}) = \frac{\text{アレルギー添加検体の遊離したヒスタミン量} - \text{ブランクのヒスタミン量}}{\text{全ヒスタミン量} - \text{ブランクのヒスタミン量}} \times 100$$

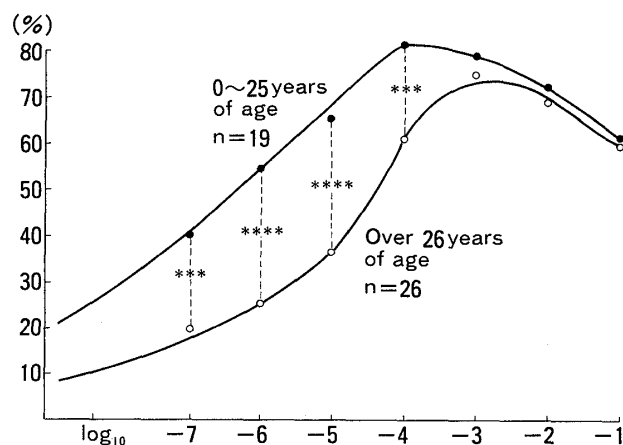


Fig. 1. Difference in histamine release curves according to two different age groups under 25 years and over 26 years of age.

*** $0.01 > p > 0.005$, **** $0.005 > p$.

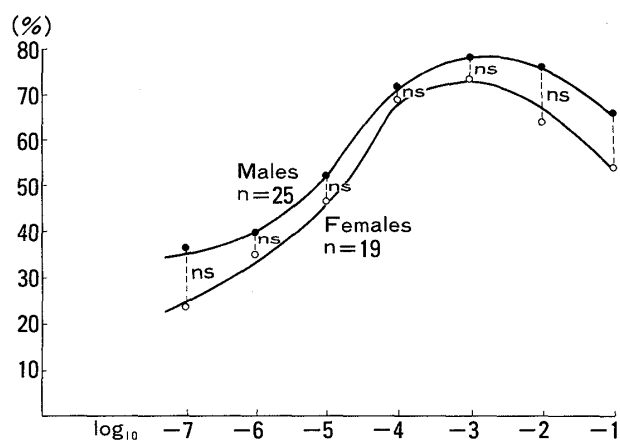


Fig. 2. Difference in histamine release curves between males and females.

* $0.05 > p > 0.025$.

ns: not significant.

3. 有意差検定: 各症例ごとにヒスタミン遊離曲線を描き、その30%, 50%, ピークの遊離に必要な抗原濃度($C_{30\%HR}$, $C_{50\%HR}$, C_{max})はその幾何平均を求め、 HR_{max} , HR_{cont} , および各ダニ希釈列のヒスタミン遊離率はその平均値と標準偏差とを求めそれぞれ背景因子別にt検定を行った。

1回以上ヒスタミン遊離試験を行った症例はその平均値を一症例として集計した。ただし季節別採血ではそれぞれの季節別に集計した。各濃度に対する遊離率の背景別平均値はFig. 1からFig. 5に示す。 HR_{max} , HR_{cont} , $\log_{10} C_{max}$, $\log_{10} C_{30\%HR}$, $\log_{10} C_{50\%HR}$ はTable 2からTable 5に示す。t検定の結果は有意差のあったもののみ図中または表中に示す。

結果

1. 年齢別ヒスタミン遊離率 (Fig. 1, Table 2 参照): 25歳以下 (19例), 26歳以上 (26例) の低年齢・高年齢群を比較したところ低年齢群の方が遊離が亢進しており $10^4 \sim 10^7$ 倍の抗原希釈列で有意差があった (Fig. 1). また, C_{max} は $0.025 > p > 0.01 (2*)$ で, $C_{30\%HR}$, $C_{50\%HR}$ は $0.005 > p (4*)$ で有意に低年齢群で反応性が亢進していた。 HR_{max} , HR_{cont} には有意差はなかった (Table 2).

2. 男女別ヒスタミン遊離率 (Fig. 2, Table 2 参照): 各濃度に対する遊離率は10倍抗原希釈濃度で男

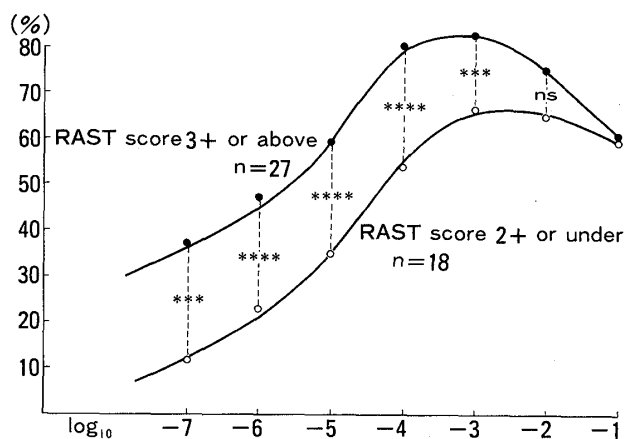


Fig. 3. Difference in histamine release curves according to the result of the RAST scores above 3+ and under 2+.

*** $0.01 > p > 0.005$, **** $0.005 > p$.

ns: not significant.

Table 2 Analysis according to age and sex

	All cases	0~25years	over 26years
<C _{30%HR} >		$n=19$ $\bar{x}=-7.85$ (4*) $\sigma=2.19(2.25)$	$n=25$ $\bar{x}=-5.34$ $\sigma=1.60(1.63)$
	Male $n=25$ $\bar{x}=-6.52$ $\sigma=2.21(2.26)$	$n=13$ $\bar{x}=-7.89$ (4*) $\sigma=1.72(1.79)$	$n=12$ $\bar{x}=-5.04$ $\sigma=1.66(1.74)$
	Female $n=19$ $\bar{x}=-6.31$ $\sigma=2.29(2.26)$	$n=6$ $\bar{x}=-7.77$ (2*) $\sigma=2.96(3.24)$	$n=13$ $\bar{x}=-5.63$ $\sigma=1.48(1.54)$
<C _{50%HR} >		$n=19$ $\bar{x}=-6.27$ (4*) $\sigma=1.74(1.78)$	$n=25$ $\bar{x}=-4.56$ $\sigma=0.96(0.98)$
	Male $n=25$ $\bar{x}=-5.34$ $\sigma=1.96(2.00)$	$n=13$ $\bar{x}=-6.38$ (4*) $\sigma=1.45(1.51)$	$n=12$ $\bar{x}=-4.22$ $\sigma=1.833(1.91)$
	Female $n=19$ $\bar{x}=-5.24$ $\sigma=1.68(1.73)$	$n=6$ $\bar{x}=-6.04$ $\sigma=2.22(2.44)$	$n=13$ $\bar{x}=-4.87$ $\sigma=1.19(1.24)$
<C _{max} >		$n=19$ $\bar{x}=-3.35$ (2*) $\sigma=0.96(0.98)$	$n=26$ $\bar{x}=-2.76$ $\sigma=0.84(0.86)$
	Male $n=25$ $\bar{x}=-2.80$ $\sigma=1.02(1.05)$	$n=13$ $\bar{x}=-3.34$ (4*) $\sigma=0.89(0.92)$	$n=12$ $\bar{x}=-2.32$ $\sigma=0.90(0.94)$
	Female $n=20$ $\bar{x}=-3.21$ $\sigma=0.76(0.78)$	$n=6$ $\bar{x}=-3.37$ $\sigma=1.09(1.19)$	$n=14$ (4*) $\bar{x}=-3.14$ $\sigma=0.55(0.58)$
<HR _{max} >		$n=19$ $\bar{x}=92.05$ $\sigma=11.3(11.61)$	$n=26$ $\bar{x}=83.19$ $\sigma=24.1(24.5)$
	Male $n=25$ $\bar{x}=91.0$ $\sigma=16.3(16.7)$	$n=13$ $\bar{x}=95.77$ $\sigma=7.72(8.0)$ (2*)	$n=12$ $\bar{x}=85.83$ $\sigma=20.94(21.9)$
	Female $n=20$ $\bar{x}=81.85$ $\sigma=23.2(23.8)$	$n=6$ $\bar{x}=84$ $\sigma=13.4(14.7)$	$n=14$ $\bar{x}=80.93$ $\sigma=26.3(27.2)$
<HR _{cont} >		$n=19$ $\bar{x}=6.62$ $\sigma=8.6(8.8)$	$n=26$ $\bar{x}=5.15$ $\sigma=4.55(4.64)$
	Male $n=25$ $\bar{x}=4.16$ $\sigma=5.5(5.65)$ (*)	$n=13$ $\bar{x}=5.05$ $\sigma=7.3(7.6)$	$n=12$ $\bar{x}=3.19$ $\sigma=2.17(2.27)$ (2*)
	Female $n=20$ $\bar{x}=7.80$ $\sigma=7.2(7.4)$	$n=6$ $\bar{x}=10.05$ $\sigma=10.1(11.0)$	$n=14$ $\bar{x}=6.84$ $\sigma=5.3(5.5)$

(*) $0.05 > p > 0.025$, (2*) $0.025 > p > 0.01$, (3*) $0.01 > p > 0.005$, (4*) $0.005 > p$.

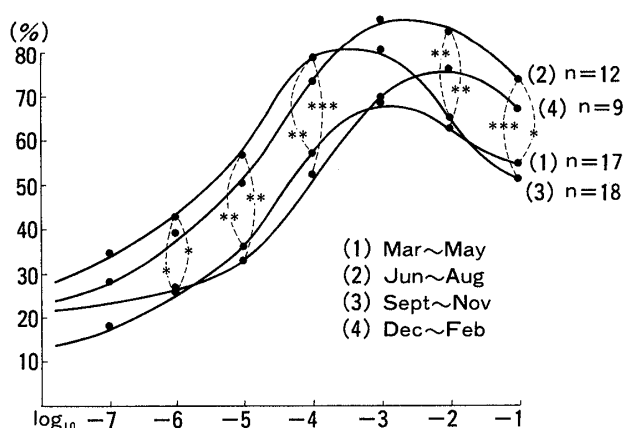


Fig. 4. Seasonal differences in histamine release curves.

* $0.05 > p > 0.025$, ** $0.025 > p > 0.01$, *** $0.01 > p > 0.005$.

性が有意に亢進していた以外は有意差はなく (Fig. 2), また HR_{max} , $C50\%HR$, $C30\%HR$, C_{max} の各パラメーターにも有意差はなかったものの HR_{cont} は女性の方が有意に亢進していた ($0.05 > p > 0.025$). 更に年齢別に検討すると26歳以上では女性が男性に比して C_{max} が $0.005 > p$ (4*), HR_{cont} が $0.025 > p > 0.01$ (2*) で有意に高値を示し, 細胞の反応性の亢進が考えられた. また HR_{max} は25歳以下では男性の方が女性に対し $0.025 > p > 0.01$ (2*) で有意な亢進がみられた (Table 2).

3. RAST・スコア別ヒスタミン遊離率 (Fig. 3, Table 3 参照): RAST・スコア 3+ (27例), 2+以下 (18例) の2群間で検討した. $10^3 \sim 10^7$ 倍の希釈列で RAST・スコア 3+ 群で有意に遊離が亢進していた (Fig. 3). RAST・スコア 3+ 以上と 2+ 以下の間で t 検定を行うと, HR_{cont} 以外全て $0.005 > p$ (4*) で有意差がみられたが, 年齢別検討で有意差があったのは25歳以下のみであり, この場合 $C30\%HR$, $C50\%HR$ は $0.025 > p > 0.01$ (2*), HR_{max} は $0.005 > p$ (4*), C_{max} は $0.05 > p > 0.025$ (*) であった. また RAST・スコア 3+ 以上の症例のみで年齢別検討を行うと, 25歳以下が26歳以上に対し遊離の亢進がみられ, $C30\%HR$, $C50\%HR$ は $0.005 > p$ (4*) にて有意差があった. これに対し RAST・スコア 2+ 以下の症例では年齢による有意差はなく, また26歳以上が25歳以下よりも遊離がやや亢進していた (Table 3).

4. 採血季節別ヒスタミン遊離率 (Fig. 4, Table 4 参照): 採血した季節により 9~11月 (18例), 12~2月 (9例) 3~5月 (17例), 6~8月 (12例) の4群

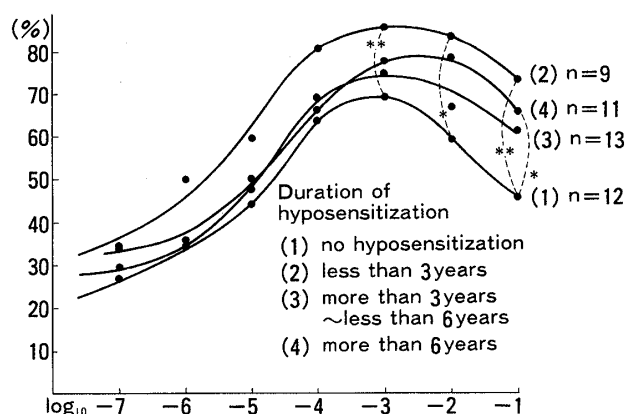


Fig. 5. Difference in histamine release curves according to the duration of hyposensitization therapy.

* $0.05 > p > 0.025$, ** $0.025 > p > 0.01$.

に分けた. 6~8月, 9~11月つまり夏から秋にかけて遊離が亢進しており, $10^4 \sim 10^6$ 倍の希釈列で 9~11月とそれぞれ12~2月, 3~5月の間で有意差がみられた (Fig. 4). また $C30\%HR$, $C50\%HR$, C_{max} を指標とすると, 他の季節よりも 9~11月採血群で有意に遊離亢進がみられた. HR_{max} は6~8月が最も亢進, 続いて 9~11月が亢進しており, それぞれ3~5月採血群に対し有意差があった. 以上から, 6~8月, 9~11月, つまり夏から秋にかけて採血した患者群の方が12~2月, 3~5月つまり冬から春にかけて採血した患者群よりもヒスタミン遊離が亢進していると考えてよい. 年齢別に検討すると26歳以上ではほとんど有意差はなく6~8月の HR_{max} が3~5月に対し有意に反応性が亢進しているのみであった. これに対し25歳以下では概ね全症例の場合と同様の傾向を示していたものの3~5月採血群でも亢進傾向がみられ, 12~2月採血群に対し $C30\%HR$, $C50\%HR$ で有意差があった (Table 4). 低年齢群の方が高年齢群よりも季節的影響を受けやすいと考えられた.

5. 減感作年数別ヒスタミン遊離率 (Fig. 5, Table 5 参照): 全症例を減感作の有無によって, (1) 減感作を行っていない例 (12例), (2) 減感作を行っているが3年未満の例 (9例), (3) 3年以上6年未満の例 (13例), (4) 6年以上の例 (11例) の4群に分けた. 3年未満の群ではヒスタミン遊離は亢進しており未減感作群に対し $10^1 \sim 10^3$ 倍の希釈列で有意差がみられた (Fig. 5). しかしその他の検討では, HR_{max} が3年未満群で未減感作群に対して $0.025 > p > 0.01$ (2*) で遊離が亢進している点, また C_{max} が未減感作群と6年以上

Table 3 Analysis according to the RAST score of the patients

	RAST score	All cases	0 ~25years	over 25years
<C _{30%HR} >	3 ⁺ or above	$n=27$ $\bar{x}=-7.25$ $\sigma=2.10(2.14)$ (4*)	$n=17$ $\bar{x}=-8.21(4*)$ $\sigma=1.74(1.79)$ (2*)	$n=10$ $\bar{x}=-5.62$ $\sigma=1.58(1.67)$
	2 ⁺ or under	$n=17$ $\bar{x}=-5.12$ $\sigma=1.83(1.89)$	$n=2$ $\bar{x}=-4.81(4*)$ $\sigma=3.09(4.36)$	$n=15$ $\bar{x}=-5.17$ $\sigma=1.58(1.64)$
<C _{50%HR} >	3 ⁺ or above	$n=27$ $\bar{x}=-5.97$ $\sigma=1.54(1.57)$ (4*)	$n=17$ $\bar{x}=-6.54(4*)$ $\sigma=1.33(1.37)$ (2*)	$n=10$ $\bar{x}=-5.00$ $\sigma=1.39(1.46)$
	2 ⁺ or under	$n=17$ $\bar{x}=-4.22$ $\sigma=1.76(1.82)$	$n=2$ $\bar{x}=-3.81$ $\sigma=2.61(3.69)$	$n=15$ $\bar{x}=-4.27$ $\sigma=1.61(1.66)$
<C _{max} >	3 ⁺ or above	$n=27$ $\bar{x}=-3.29$ $\sigma=0.81(0.82)$ (4*)	$n=17$ $\bar{x}=-3.47$ $\sigma=0.82(0.85)$ (*)	$n=10$ $\bar{x}=-2.99$ $\sigma=0.68(0.71)$
	2 ⁺ or under	$n=18$ $\bar{x}=-2.59$ $\sigma=0.96(0.99)$	$n=2$ $\bar{x}=-2.30$ $\sigma=1.30(1.83)$	$n=16$ $\bar{x}=-2.62$ $\sigma=0.9(0.93)$
<HR _{max} >	3 ⁺ or above	$n=27$ $\bar{x}=93.41$ $\sigma=12.6(12.8)$ (4*)	$n=17$ $\bar{x}=94.97$ $\sigma=7.5(7.7)$ (4*)	$n=10$ $\bar{x}=90.75$ $\sigma=17.9(18.8)$
	2 ⁺ or under	$n=18$ $\bar{x}=77.22$ $\sigma=25.0(25.7)$	$n=2$ $\bar{x}=67.25$ $\sigma=7.3(10.3)$	$n=16$ $\bar{x}=78.47$ $\sigma=26.2(27.0)$
<HR _{cont} >	3 ⁺ or above	$n=27$ $\bar{x}=5.98$ $\sigma=7.5(7.7)$	$n=17$ $\bar{x}=6.49$ $\sigma=8.9(9.1)$	$n=10$ $\bar{x}=5.12$ $\sigma=4.3(4.6)$
	2 ⁺ or under	$n=18$ $\bar{x}=5.46$ $\sigma=4.8(5.0)$	$n=2$ $\bar{x}=7.73$ $\sigma=5.3(7.5)$	$n=16$ $\bar{x}=5.18$ $\sigma=4.67(4.82)$

Table 4 Analysis according to the season of study

		All cases	0 ~25years	over 25years
<C _{30%HR} >	Sept~Nov	$n=18$ $\bar{x}=-7.24$ $\sigma=2.22(2.28)$ (4*)	$n=12$ $\bar{x}=-8.52$ $\sigma=1.47(1.54)$ (4*)	$n=6$ $\bar{x}=-4.68$ $\sigma=0.80(0.88)$
	Dec~Feb	$n=9$ $\bar{x}=-4.88$ $\sigma=1.12(1.19)$ (*)	$n=3$ $\bar{x}=-5.4$ $\sigma=0.92(1.12)$ (*)	$n=6$ $\bar{x}=-4.62$ $\sigma=1.12(1.23)$
	Mar~May	$n=17$ $\bar{x}=-5.77$ $\sigma=2.04(2.10)$ (2*)	$n=4$ $\bar{x}=-7.63$ $\sigma=0.92(1.06)$ (*)	$n=13$ $\bar{x}=-5.20$ $\sigma=1.95(2.03)$
	Jun~Aug	$n=12$ $\bar{x}=-5.54$ $\sigma=2.17(2.27)$	$n=3$ $\bar{x}=-5.81$ $\sigma=3.76(4.61)$	$n=9$ $\bar{x}=-5.44$ $\sigma=1.24(1.32)$

<C ₅₀ %HR>	Sept~Nov	$n=18$ $x=-5.88$ $\sigma=1.49(1.53)$	$n=12$ $x=-6.75$ $\sigma=0.96(1.00)$	$n=6$ $x=-4.15$ $\sigma=0.57(0.63)$
	Dec~Feb	(4*) $n=9$ $x=-3.92$ $\sigma=1.11(1.18)$	(4*) $n=3$ $x=-4.44$ $\sigma=0.54(0.67)$	$n=6$ $x=-3.66$ $\sigma=1.23(1.34)$
	Mar~May	(*) $n=17$ $x=-4.90$ $\sigma=1.54(1.57)$	(2*) $n=4$ $x=-6.34$ $\sigma=1.00(1.10)$	$n=13$ $x=-4.45$ $\sigma=1.82(1.90)$
	Jun~Aug	$n=12$ $x=-4.82$ $\sigma=1.94(2.02)$	$n=3$ $x=-5.01$ $\sigma=3.29(4.02)$	$n=9$ $x=-4.75$ $\sigma=1.17(1.25)$
<C _{max} >	Sept~Nov	$n=18$ $x=-3.45$ $\sigma=0.74(0.76)$	$n=12$ $x=-3.78$ $\sigma=0.57(0.59)$	$n=6$ $x=-2.80$ $\sigma=0.60(0.66)$
	Dec~Feb	(4*) $n=9$ $x=-2.17$ $\sigma=0.78(0.83)$	(4*) $n=3$ $x=-1.93$ $\sigma=0.72(0.88)$	$n=6$ $x=-2.29$ $\sigma=0.79(0.87)$
	Mar~May	(*) $n=18$ (3*) $x=-2.90$ $\sigma=1.09(1.12)$	$n=4$ $x=-3.42$ $\sigma=1.20(1.39)$	$n=14$ $x=-2.75$ $\sigma=1.01(1.05)$
	Jun~Aug	$n=12$ $x=-2.69$ $\sigma=0.79(0.83)$	$n=3$ $x=-2.94$ $\sigma=1.39(1.71)$	$n=9$ $x=-2.61$ $\sigma=0.41(0.43)$
<HR _{max} >	Sept~Nov	$n=18$ $x=90.94$ $\sigma=10.9(11.3)$	$n=12$ $x=94.5$ $\sigma=7.3(7.6)$	$n=6$ $x=83.8$ $\sigma=13.3(14.6)$
	Dec~Feb	(2*) $n=9$ $x=86.6$ $\sigma=22.2(23.5)$	(2*) $n=3$ $x=104.3$ $\sigma=18.9(23.8)$	$n=6$ $x=77.7$ $\sigma=17.9(19.7)$
	Mar~May	$n=18$ $x=76.91$ $\sigma=23.1(23.8)$	$n=4$ $x=70.25$ $\sigma=37.8(43.7)$	$n=14$ $x=74.53$ $\sigma=24.7(25.6)$
	Jun~Aug	(*) $n=12$ $x=93.05$ $\sigma=21.8(22.7)$	$n=3$ $x=85.8$ $\sigma=18.5(22.7)$	(*) $n=9$ $x=95.5$ $\sigma=22.2(23.6)$
<HR _{cont} >	Sept~Nov	$n=18$ $x=7.04$ $\sigma=8.7(9.0)$	$n=12$ $x=7.51$ $\sigma=10.21(10.7)$	$n=6$ $x=6.09$ $\sigma=4.18(4.58)$
	Dec~Feb	$n=9$ $x=6.75$ $\sigma=4(4.25)$	$n=3$ $x=8.67$ $\sigma=4.18(5.12)$	$n=6$ $x=5.79$ $\sigma=3.54(3.88)$
	Mar~May	$n=18$ $x=5.11$ $\sigma=4.75(4.89)$	$n=4$ $x=6.53$ $\sigma=4.57(5.28)$	$n=14$ $x=4.71$ $\sigma=4.73(4.9)$
	Jun~Aug	$n=12$ $x=4.96$ $\sigma=5.7(5.99)$	$n=3$ $x=5.37$ $\sigma=4.41(7.5)$	$n=9$ $x=4.83$ $\sigma=6.11(6.48)$

減感作群で $0.05 > p > 0.025$ (*) にてむしろ反応性が低下している点のみが有意であった。年齢別検討では25歳以下で3年未満減感作群のHR_{max}が亢進してお

り、3~6年減感作群に対し $0.01 > p > 0.005$ (3*) で有意差があっただけであるのに、26歳以上の場合はC₅₀%HR, C₃₀%HRの両者が3年未満減感作群が未減感

Table 5 Analysis according to the duration of hyposensitization (in years)

		All cases	0 ~25years	over 25years
<C _{30%HR} >	no hyposensitization	$n=11$ $x=-6.65$ $\sigma=2.27(2.38)$	$n=6$ $x=-8.37$ $\sigma=1.70(1.86)$	$n=5$ $x=-4.59$ $\sigma=0.34(0.38)$
	less than 3 years	$n=9$ $x=-7.41$ $\sigma=2.22(2.36)$	$n=7$ $x=-7.59$ $\sigma=2.02(2.18)$	(*) $n=2$ $x=-6.79$ $\sigma=2.74(3.87)$
	more than 3 years ~less than 6 years	$n=13$ $x=-6.00$ $\sigma=2.17(2.25)$	$n=4$ $x=-7.20$ $\sigma=3.17(3.66)$	$n=9$ $x=-5.46$ $\sigma=1.17(1.24)$
	more than 6 years	$n=11$ $x=-5.91$ $\sigma=2.04(2.14)$	$n=2$ $x=-8.52$ $\sigma=0.37(0.52)$	$n=9$ $x=-5.33$ $\sigma=1.80(1.90)$
<C _{50%HR} >	no hyposensitization	$n=11$ $x=-5.41$ $\sigma=1.46(1.53)$	$n=6$ $x=-6.51$ $\sigma=1.11(1.21)$	$n=5$ $x=-4.1$ $\sigma=0.28(0.31)$
	less than 3 years	$n=9$ $x=-6.18$ $\sigma=1.85(1.96)$	$n=7$ $x=-6.26$ $\sigma=1.72(1.86)$	(*) $n=2$ $x=-5.88$ $\sigma=2.22(3.14)$
	more than 3 years ~less than 6 years	$n=13$ $x=-4.91$ $\sigma=1.89(1.97)$	$n=4$ $x=-5.74$ $\sigma=2.62(3.03)$	$n=9$ $x=-4.54$ $\sigma=1.29(1.37)$
	more than 6 years	$n=11$ $x=-4.92$ $\sigma=1.87(1.97)$	$n=2$ $x=-6.66$ $\sigma=0.09(0.12)$	$n=9$ $x=-4.54$ $\sigma=1.87(1.98)$
<C _{max} >	no hyposensitization	$n=12$ $x=-3.28$ $\sigma=0.80(0.84)$	$n=6$ $x=-3.61$ $\sigma=0.73(0.81)$	$n=6$ $x=-2.94$ $\sigma=0.73(0.80)$
	less than 3 years	$n=9$ $x=-3.22$ $\sigma=0.88(0.93)$	$n=7$ $x=-3.26$ $\sigma=0.96(1.04)$	$n=2$ $x=-3.09$ $\sigma=0.49(0.69)$
	more than 3 years ~less than 6 years	(*) $n=13$ $x=-2.98$ $\sigma=1.01(1.05)$	$n=4$ $x=-3.13$ $\sigma=1.31(1.51)$	$n=9$ $x=-2.91$ $\sigma=0.83(0.88)$
	more than 6 years	$n=11$ $x=-2.58$ $\sigma=0.87(0.91)$	$n=2$ $x=-3.29$ $\sigma=0.29(0.40)$	$n=9$ $x=-2.42$ $\sigma=0.88(0.93)$
<HR _{max} >	no hyposensitization	$n=12$ $x=78.29$ $\sigma=22.8(23.8)$	$n=6$ $x=91.42$ $\sigma=9.4(10.3)$	$n=6$ $x=65.17$ $\sigma=24.6(27.0)$
	less than 3 years	(2*) $n=9$ $x=96.7$ $\sigma=11.3(11.96)$	$n=7$ $x=99.4$ $\sigma=7.7(8.3)$	(*)(*) $n=2$ $x=87.5$ $\sigma=16.0(22.63)$
	more than 3 years ~less than 6 years	$n=13$ $x=85.38$ $\sigma=19.9(20.7)$	(3*) $n=4$ $x=82$ $\sigma=12.7(14.7)$	$n=9$ $x=86.89$ $\sigma=22.14(23.49)$
	more than 6 years	$n=11$ $x=90.18$ $\sigma=18.9(19.83)$	$n=2$ $x=88.5$ $\sigma=3.5(4.95)$	$n=9$ $x=90.56$ $\sigma=20.8(22.1)$

〈HR _{cont} 〉	no hyposensitization	$n=12$ $\bar{x}=6.81$ $\sigma=8.5(8.9)$	$n=6$ $\bar{x}=11.0$ $\sigma=10.3(11.2)$	$n=6$ $\bar{x}=2.7$ $\sigma=2.05(2.24)$
	less than 3 years	$n=9$ $\bar{x}=3.28$ $\sigma=3.3(3.7)$	(*) $n=7$ $\bar{x}=2.2$ $\sigma=3.2(3.4)$	(2*) $n=2$ (*) $\bar{x}=7.08$ $\sigma=0.2(0.3)$
	more than 3 years ~less than 6 years	(*) $n=13$ $\bar{x}=7.90$ $\sigma=7.5(7.8)$	$n=4$ $\bar{x}=8.45$ $\sigma=9.6(11.1)$	$n=9$ $\bar{x}=7.66$ $\sigma=6.3(6.72)$
	more than 6 years	$n=11$ $\bar{x}=4.16$ $\sigma=3.0(3.14)$	$n=2$ $\bar{x}=5.45$ $\sigma=5.5(7.7)$	$n=9$ $\bar{x}=3.87$ $\sigma=2.0(2.09)$

作群に対し $0.05 > p > 0.025$ (*) で有意に遊離が亢進していると考えられた。また HR_{max} も未減感作群に対し 3 ~ 6 年群, 6 年以上群で遊離が亢進している。総じて減感作 3 年間の間はむしろ反応性が亢進しておりこの傾向は低年齢群よりも高年齢群の方が亢進していると考えられた (Table 5)。

考 察

今回ヒスタミン遊離試験の解析にあたり各アレルゲン刺激濃度に対するヒスタミン遊離率のみでなく, パラメーターとしてより客観的な指標を提示する考えから C50%HR, C30%HR, HR_{max}, HR_{cont}, C_{max} などを用いた。一般に C50%HR, C30%HR, HR_{max} は IgE 抗体を介した反応性ないし感度を示すのに対し, C_{max} は細胞の反応性を示すとされているのでその点も踏まえて考察を行った⁴⁾⁵⁾。なお, HR_{cont} はダニ・アレルゲンで刺激を行わなかった場合のヒスタミン遊離をみており spontaneous histamine release に相当するものといっていよい。なお, 今回は Ca⁺⁺ ionophore など様々な遊離物質についての検討は行わなかった。これらは遊離機構の解明には有用であるが実際のアレルゲン遊離と異なった機序を有する場合が多く, これらについて論ずることは今回の臨床的検討の目的ではないと考えた。また, 臨床的な背景も, 確実に得られる情報として年齢, 性別, RAST 値, 採血季節, 減感作年数に限った。

年齢的な検討では 25 歳以下は 26 歳以上よりもヒスタミン遊離が有意に亢進していた。性別も加味すると 25 歳以下・男性で HR_{max}, 26 歳以上・女性で C_{max} に有意な反応亢進がみられた。これは低年齢群, 男性アトピー患者では IgE 依存性の好塩基球の感受性が有力な活

性化因子であるのに対し, 高年齢群, 女性では IgE 非依存性の細胞反応性の関与も示唆しており, これは, 臨床的な特徴の記載にも合致している⁶⁾⁷⁾。

RAST・スコア別検討ではスコアの高い群がヒスタミン遊離は亢進しており, 従来の報告と一致する⁸⁾⁹⁾。また, この結果は年齢の影響も受けており, 25 歳以下では RAST 3 + 以上のものが 2 + 以下の症例に対し有意に遊離が亢進しているのにもかかわらず, 26 歳以上の群では RAST 3 + 以上と 2 + 以下との間での差はなかった。本来ヒスタミン遊離は, 細胞表面の IgE 抗体のみならず内因的機構によりその遊離が調節を受けていることを示唆する実験結果が出ている¹⁰⁾¹¹⁾が, 今回の結果も低年齢群が IgE 抗体依存性, 高年齢群では IgE 抗体非依存性の遊離機構も関与している可能性も考えられた。なお, いくつかの指標のなかでも RAST スコア別の差が最も明瞭でなかったのは C_{max} である。C_{max} が理論的にも IgE 抗体に依存していないとされており⁵⁾, 今回の結果もその傾向を示していると考えられる。

採血季節別の結果では 6 ~ 8 月, 9 ~ 11 月の夏期から秋期にかけてヒスタミン遊離が亢進しており, 特に 25 歳以下の症例にこの傾向が明確であった。従来より花粉アレルゲンの場合は特異 IgE 抗体の増加が臨床的増悪季節に一致するという報告が多い。今回は同時採血によるダニ特異 IgE 抗体の推移はみていないが, この反応性の亢進は室内塵中のダニ・アレルゲン量の増加に伴って増加した IgE 抗体の影響が強く関与している可能性も考えられる。

しかし, ダニ・アレルゲンの場合は季節的な特異 IgE 抗体の変動の有無についての報告は一定せず, 特異 IgE 抗体の変動に季節性があるとするもの¹²⁾¹³⁾ ないとするもの¹⁴⁾¹⁵⁾ 双方がみられるほか, 季節的な上昇を認めた場合でも具体的な季節については多少くい違いが

みられる。一方、ヒスタミン遊離と季節性について記載した報告は少ない。ブタクサ (AgE) による検討では末梢の特異 IgE 抗体、総 IgE は季節的変動がみられるものの、好塩基球上の AgE 特異的 IgE 抗体は季節的な増加はなく、またヒスタミン遊離の亢進もないとの報告もある¹⁶⁾。Platts-Mills らによると室内塵中のダニ・アレルゲンの濃度は湿度の上昇に伴って季節的に増加し、8～12月の方が4～5月よりも有意に多いと報告している¹⁷⁾。しかし一方で7～8月のダニの増加は直接臨床症状と関係なく、臨床症状と関係あるのはその後の8～1月にかけてであるとの報告がみられ¹⁸⁾¹⁹⁾、これは概ね我々の臨床経験とよく合致する。今回の結果をみても6～8月と9～11月とでは遊離曲線の性質は異なり、9～11月ではC30%、C50%が左方移動し遊離亢進しているのに加えC_{max}も左に移動しており、これら何らかの理由で臨床症状と強く関連する可能性もあり、今後さらに検討すると興味深いものと思われる。残念ながら今回は症例ごとの臨床経過を喘息日記などで追跡しておらず、これらの傾向が実際患者の臨床症状と平行して推移するか不明である。しかし、ほとんど全例が臨床的には症状が安定していたため、仮に臨床症状の増悪を考えるとしても明らかな臨床症状と結びつくものではなく、むしろ sub-clinical なものと考えられ、発作準備状態といった方が良い性質のものと考えられる。なお、低年齢群では3～5月でも遊離が亢進している。豪州のTurner らが乳児突然死が秋期と初春に多く、またこれらの乳児のこの時期にダニ特異抗体が高値であったと報告²⁰⁾しており、比較的低年齢の患者群では春先にダニに対する過敏性が亢進するののも一つの特徴的所見である可能性もあり興味深い。

減感作についての結果は予想に反して未減感作群よりも減感作群の方が総じて遊離が亢進している。ヒスタミン遊離は減感作時のIgE抗体の推移を反映している可能性がある。すなわちブタクサなどの花粉アレルゲンの場合は多くの報告で減感作開始後にIgE抗体ないし総IgEは一過性に上昇した後再度低下するとしている²¹⁾²²⁾。ヒスタミン遊離もかなりの部分がIgE依存的反応であるので今回の結果のように減感作開始後3年以内ないし3～6年の患者群の平均でみると比較的ヒスタミン遊離が亢進しているが、このような亢進も特異的IgE抗体の上昇に由来する可能性もある。ダニ・アレルゲンについてのIgE抗体の減感作による推移については低下^{23)–26)}するとの報告が多

いものの、上昇²⁷⁾²⁸⁾する場合、一定の傾向がみられないもの¹²⁾¹⁴⁾²⁹⁾³⁰⁾などあり、季節性変化の場合と同様に一定した傾向を見出すのは難しい。また今後臨床症状との関連を検討できたらなお良いと思われるが、先にも述べたようにこれらの症例がほとんど無症状であったことから、おそらくかなりその変化を臨床的なレベルで検出するのは困難である可能性はある。また、減感作を論ずるときIgG抗体がしばしば問題となるが、他のアレルゲンでは、これが遮断抗体として作用している可能性があるもののダニ・アレルゲンの場合、ダニ特異的IgE抗体が結合する主要アレルゲン成分はダニ特異的IgG抗体が結合する成分とは分子量が大きく異なり、遮断抗体として役割を演じていることは殆んどありえないので、今回議論は一切行わなかった。

ヒスタミン遊離反応と減感作の報告はブタクサ³¹⁾³²⁾でも、ダニやハウス・ダスト・アレルゲン^{33)–36)}でも約4カ月以上の減感作で反応性が低下するという報告が多く、減感作により遊離反応が亢進するという報告は少ない³⁷⁾。しかしいずれも今回の遊離試験のように十分なアレルゲン希釈列を用いて検討している例は少なく、また対象期間も短期であるものが多いため充分な概要が捕えにくかった可能性はある。今回の結果では10倍から10⁷倍までのアレルゲン希釈列に対する遊離率と各種パラメーターを用いることによって少なくともより鋭敏に感作状態を把握できた可能性はあり、たとえばFig. 5, Table 5をみるとC_{max}は減感作年数が多くなるに従って高濃度となっており、より大量のアレルゲンによってヒスタミン遊離のピークが得られていることがわかる。C_{max}は他の指標に比べてIgE非依存性の細胞反応性を反映するとの報告⁴⁾⁵⁾もある点から考えて、減感作の作用機序としては細胞自体の反応性が低下することも考えられる。また、ヒスタミン遊離試験は、血清を用いるRAST法に比べて生体を直接調べる皮膚テストや吸入誘発と関連するとされているが³⁸⁾、この皮膚反応と減感作についての報告をみると、室内塵アレルゲンで減感作を行うとRAST価は変化しなくてもHD 100倍液で皮膚反応は低下する¹²⁾が、1000倍ではかえって亢進するとの報告もある³⁹⁾。今回のヒスタミン遊離反応の結果も皮膚テストの場合と同様にむしろRASTでは検出できなかった微妙な変化を捕えている可能性が高い。年齢別な検討では減感作によって遊離が亢進しているのはむしろ25歳以上の群であった。もともと遊離が亢進していない群ではアレルゲン投与によりかえって遊離が亢進することもあり

うる。小児よりも成人に対する方が減感作の効果が得られにくいとの報告⁴⁰⁾もあり、今後、臨床効果も検討に加えるべきと考える。

結 語

従来ヒスタミン遊離試験は、直接患者細胞を刺激するため RAST 法と比べ皮膚テストや吸入誘発試験とよりよく相関し、また RAST 法より鋭敏に感作状態を反映すると考えられてきたにもかかわらず、その手法が繁雑で採血量も多いため、詳細な検討は少ない。今回、年齢別、性別、RAST 値別、季節別、減感作年数別のヒスタミン遊離反応にて従来の RAST 法では検出困難であった僅かな感作状態の差をヒスタミン遊離試験で検出できた可能性が考えられる。またアレルゲン刺激濃度を 7 点用いたこと、臨床的指標も比較的明確なものに絞った点も有意差が検出された理由と考えられる。かえって繁雑になったきらいはあるが、統計的に有意差ある結果をまとめると次のようになった。

すなわちヒスタミン遊離反応は：

(1) 年齢と性別では、(a) 25 歳以下は 26 歳以上よりも遊離は亢進しており多くのパラメーターで有意差があった。(b) 男女差では、男性の方が遊離が亢進しているが有意差があったパラメーターは一つだけであった。(c) 26 歳以上の女性では有意にピーク濃度を与える抗原濃度 (C_{max}) が低値、 HR_{cont} が高値を示し、細胞の反応性が亢進している可能性が考えられた。

(2) RAST との関連では、(a) RAST 値 3 + 以上、2 + 以下の群の比較では前者の方が遊離は亢進していたが、これは 25 歳以下の群についてのみ有意差があった。(b) RAST・スコア 3 + 以上のみの群では 25 歳以下の群が 26 歳以上の群よりも有意に遊離反応の亢進がみられたが、RAST・スコア 2 + 以下のみの群では年齢による差はなかった。

(3) 季節との関連では、(a) 6 ~ 8 月、9 ~ 11 月に遊離の亢進がみられたが、前者と後者では遊離亢進のパラメーターが異なり、臨床症状との関連が示唆された。(b) 25 歳以下の低年齢群では 3 ~ 5 月の遊離亢進も示唆された。

(4) 減感作との関連では、(a) 減感作群の方が未減感作よりも遊離が亢進していたが、年齢別の検討を行うとこの傾向は 26 歳以上の症例群により明確であっ

た。(b) 減感作年数に応じてピーク濃度を与える抗原濃度 (C_{max}) が高値を示しており、細胞の反応性自体は低下してきている可能性もある。

稿を終わるにあたり本研究におけるヒスタミン遊離試験方法を御指導下さいました当教室の森田 寛先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Lichtenstein, L.M. and Margolis, S.: Histamine release in vitro: Inhibition by catecholamines and methylxanthines. *Science* 161, 902-903, 1968.
- 2) Lichtenstein, L.M. and Bourne, H.R.: Inhibition of allergic histamine release by histamine and other agents which stimulate adenylyl cyclase. "Biochemistry of the Acute Allergic Reactions". (Ed. by K.F. Austen and E.L. Becker), Blackwell Scientific Publication, Oxford, pp.161-174, 1971.
- 3) Shore, P.A., Burkhalter, A. and Cohn, V.H. Jr.: A method for fluorometric assay of histamine in tissues. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 127, 182-186, 1959.
- 4) Siraganian, R.P., Hook, W.A. and Levine, B.B.: Specific in vitro histamine release from basophils by bivalent haptens; evidence for activation by simple bridging of membrane bound antibody. *Immunochemistry* 12, 149-157, 1975.
- 5) Dembo, M. and Goldstein, B.: Theory of equilibrium binding of symmetric bivalent haptens, to cell surface antibody; application to histamine release from basophils. *J. Immunol.* 121, 345-353, 1978.
- 6) Dodge, R. and Burrows, B.: The prevalence and incidence of asthma and asthma-like symptoms in a general population sample. *Am. Rev. Respir. Dis.* 122, 567-575, 1980.
- 7) Burrows, B.: The natural history of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 80(Part 2), 373-377, 1987.
- 8) Mosbech, M. and Skov, P.S.: House dust mite induced histamine release from washed blood cells. *Allergy* 42, 553-555, 1987.
- 9) Mosbech, M., Dirksen, A., Madsen, F., Skov, P. S. and Weeke, B.: House dust mite asthma. Correlation between allergen sensitivity in vari-

- ous organs. *Allergy* 42, 456-463, 1987.
- 10) Conroy, M.C., Adkinson, N.F. Jr. and Lichtenstein, L.M.: Measurement of IgE on human basophils. Relation to serum IgE and anti-IgE-induced histamine release. *J. Immunol.* 118, 1317-1321, 1977.
 - 11) Schellenberg, R.R. and Adkinson, N.F. Jr.: Assessment of the influence of irrelevant IgE on allergic sensitivity to two independent allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 63, 15-22, 1977.
 - 12) 大岩茂則: 気管支喘息患者における血清 IgE レベルおよび特異 IgE 抗体価の変動に関する研究. *アレルギー* 30, 93-100, 1981.
 - 13) 中村凱次: 気管支喘息患児の血清特異 IgE 抗体の変動について. 第1編 抗 *Dermatophagoides farinae* 特異 IgE の変動について. *アレルギー* 28, 758-773, 1979.
 - 14) 松本真吏子, 水越文和, 大島 渉, 大森敦子, 他: アレルギー性鼻炎患者のダニ特異的 IgE 及び IgG 抗体の変動. *京二赤医誌* 9, 67-75, 1988.
 - 15) 渡部 創, 楠木陽一, 林なおみ, 山本博章: 気管支喘息患児における IgE 値の経年的測定に関する検討. *日児誌* 91, 2753-2758, 1987.
 - 16) Grammer, L., Levitz, D., Roberts, M., Pruzansky, J.J. and Zeiss, C.R.: Seasonal variation of IgE antibody specific for ragweed antigen E (IgE-a-AgE) from basophil surface in patients with ragweed pollinosis. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 66, 179-188, 1981.
 - 17) Platts-Mills, T.A.E., Hayden, R.N., Chapman, M.D. and Wilkins, S.R.: Seasonal variation in dust mite and grass pollen allergens in dust from houses of patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 79, 781-791, 1987.
 - 18) Murray, A.B., Ferguson, A.C. and Morrison, B.: The seasonal variation of allergic respiratory symptoms induced by house dust mites. *Ann. Allergy* 45, 347, 1980.
 - 19) Arlian, L.G., Bernstein, I.L. and Gallagher, J.S.: The prevalence of house dust mites, *Dermatophagoides spp.* and associated environmental conditions in homes in Ohio. *J. Allergy Clin. Immunol.* 69, 527-532, 1982.
 - 20) Turner, J.B., Baldo, B.A. and Hilton, J.M.N.: IgE antibodies to *Dermatophagoides pteronyssinus* (house dust mite), *Aspergillus fumigatus* and beta-lactoglobulin in sudden death syndrome (SDIS). International WHO-IABS Symposium on Standardization and Control of Allergens Administered to Man, Geneva. *Develop. Biol. Standard.* 29, 208-216, 1974.
 - 21) Reisman, R.E., Wypych, J.I. and Arbesman, C. E.: Relationship of immunotherapy, seasonal pollen exposure and clinical response to serum concentration of total IgE and ragweed specific IgE. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 48, 721-730, 1975.
 - 22) Henderson, L.L., Larson, J.B. and Gleich, G.J.: Maximal rise in IgE antibody following pollination season. *J. Allergy Clin. Immunol.* 55, 10-15, 1974.
 - 23) Gabriel, N.Y.H.K., Allan, W.G.L., Hill, L.E. and Nunn, A.J.: A study of prolonged hyposensitization with *D. pteronyssinus* extract in allergic rhinitis. *Clin. Allergy* 7, 325-336, 1977.
 - 24) Aas, K.: Hyposensitization in house dust allergic asthma. *Acta Pediatr. Scand.* 60, 264-268, 1971.
 - 25) D'Souza, M.F.M., Pepys, J. and Wells, I.D.: Hyposensitization with *Dermatophagoides pteronyssinus* in house dust allergy: A controlled study of clinical and immunological effects. *Clin. Allergy* 3, 177-193, 1973.
 - 26) Johansson, S.G.O., Berg, T. and Foucard, T.: IgE and specific reactions after hyposensitization. In "Proceedings of the 8th European Congress of Allergology, Marseille". (Ed. by C. Charpin, J.A.M. Boutin and A.W. Frankl), Excerpta Medica, Amsterdam, pp.45-51, 1971.
 - 27) Berg, T. and Johansson, S.G.O.: In vitro diagnosis of atopic allergy. II. IgE and reaginic antibodies during and after rush desensitization. *Int. Arch. Allergy* 41, 434-442, 1971.
 - 28) Kjellman, N.I.M., Lanner, A. and Roth, A.: Predictive value of IgE levels during rush desensitization. *Clin. Allergy* 7, 465-471, 1977.
 - 29) 伊藤幸治, 佐野靖之, 森田 寛, 宮本昭正, 堀内淑彦: 室内塵およびダニによる減感作中の IgE, IgG 抗体および IgE レベルの変化について. *アレルギー* 25, 815-822, 1976.
 - 30) 上田雅乃: 減感作療法の奏効機序の検討. 第1編 気管支喘息患児における減感作療法に伴う血中 IgE 抗体の推移. *日児誌* 83, 840-848, 1979.
 - 31) Lichtenstein, L.M., Ishizaka, K., Norman, P.S., Sobotka, A.K. and Hill, B.M.: IgE antibody measurements in ragweed hay fever. Relationship to clinical severity and the results of immunotherapy. *J. Clin. Invest.* 52, 472-482, 1973.
 - 32) Pruzansky, J.J. and Patterson, R.: Histamine release from leucocytes of hypersensitive patients. II. Reduced sensitivity of leucocytes after injection therapy. *J. Allergy* 39, 44-50, 1967.
 - 33) Trento, H., Oehling, A. and Ona, J.: Effects of

- immunotherapy on histamine release: A study in allergy to *Dermatophagoides* and house dust. *Allergol. Immunopathol.* 10, 295-300, 1982.
- 34) 齊藤克広: 気管支喘息における試験管内ヒスタミン遊離試験に関する研究. *アレルギー* 22, 745-756, 1973.
- 35) 田原 実: 気管支喘息における血中ヒスタミン値の動態と白血球ヒスタミン遊離に関する研究. *アレルギー* 23, 798-808, 1974.
- 36) 大塚博邦, 奥田 稔, 坂口幸作, 坂口喜清, 谷垣内由之, 他: 鼻アレルギーにおける全血遊離ヒスタミン測定の意義. *日耳鼻* 87, 287-292, 1984.
- 37) 鳴神 浩, 宮本良幸, 原田義孝: 小児気管支喘息における特異的減感作療法と白血球ヒスタミン遊離反応との関係. *小児科臨床* 33, 705-712, 1980.
- 38) Østergaard, P.A., Ebbesen, F., Nolte, H. and Skov, S.: Basophil histamine release in the diagnosis of house dust mite and dander allergy of asthmatic children. *Allergy* 45, 231-235, 1990.
- 39) 木村利定, 堤 博子, 田沢昌道, 森川昭弘: 減感作療法に関する研究. 皮内反応閾値の変遷について. *アレルギー* 28, 624-632, 1979.
- 40) Bousquet, J., Hejjaoui, A., Clauzel, A.M., Guèrin, B., Dhivert, H., Skassa-Brociek, W. and Michel, F.B.: Specific immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. II. Prediction of efficacy of immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 82, 971-977, 1988.

HISTAMINE RELEASE TEST OF PATIENTS ALLERGIC TO THE HOUSE DUST MITE,
DERMATOPHAGOIDES FARINAE
 —Analysis According to Various Clinical Backgrounds—

Michiko Haida, Matsunobu Suko, Hirokazu Okudaira and Koji Ito
Department of Medicine and Physical Therapy, University of Tokyo

Terumasa Miyamoto
National Sagami Hospital

Since the histamine release test is more complicated than some of the other tests, there are smaller number of clinical studies employing this method.

In this study, we selected 25 males and 20 females, allergic to the house dust mite, to undergo the histamine release test challenged by 7 serial concentrations of the mite allergen diluted from 10 times to 10 million times the original allergen at a concentration of 0.01%.

Histamine release was expressed as a percentage of the total histamine concentration contained in the cells. Allergen induced dose response curve of histamine release was drawn for each patient, and in order to characterize each curve, 5 different indices were selected and were averaged according to the clinical backgrounds of the patients.

Significant increases in histamine release were observed in males under 25 and females above 26 years of age. Histamine release rate in patients with RAST score of above 3+ was significantly more enhanced than in those with RAST score of below 2+, though this result was significant only for those under 25 years of age. Blood samples taken in June~August, and September~November, showed significant increases in the histamine release, though the indices for enhancement differed in both seasons. When analyzed according to the numbers of years the patient was desensitized, the results showed, contrary to our expectations, a more increased release in the desensitized group than in the non-desensitized group.