

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

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および対照群として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動態について検討した。血漿ヒスタミン濃度はRIA法により食物負荷前、負荷後5分、15分、30分、60分、120分、240分に測定した。

その結果、血漿ヒスタミン濃度は負荷陽性群では、負荷後120分と240分に有意に上昇した。このことは消化管から吸収された抗原活性物質によって反応が生じている可能性を示唆した。また、負荷陰性群においても負荷陽性群ほどはないものの、負荷後のピーク値は有意に上昇した。これは、臨床的に評価できない程度の軽微な反応を表現している可能性がある。なお、対照群においては血漿ヒスタミン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濃度の測定は、食物負荷試験において客観的な指標になりうると考えられた。

Key words: antigen-specific IgE antibody — food allergy — food challenge — plasma histamine concentration — RIA

はじめに

特定食物の摂取による種々の過敏反応の診断は誘発歴、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・負荷試験によって臨床的になされている。しかし、この除去・負荷試験の評価は主観的であるために、検者によって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、その前後で代表的な化学伝達物質の一つである血漿中のヒスタミン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

Received: August 8, 1991

Accepted: December 2, 1991

Abbreviations: **Dp** *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過敏症状を有するか、除去によって過敏症状の改善を示し、かつ特異 IgE 抗体陽性であった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(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中の診察および検査上症状がほぼ改善した児で、アトピーの素因や既往歴がなく、検査上 IgE 値が正常範囲で主要食物、ダニに対する特異 IgE 抗体陰性の非アトピー児5例を対照群とした。この13例のうち9例の基礎アレルギー疾患はアトピー性皮膚炎で、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た。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

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た。また、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週間は厳格除去とした。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。その後、卵12回、牛乳6回、小麦2回、米1回の合計21回の負荷

Table 1 Backgrounds of patients with food allergy

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

試験を施行し、負荷前後で血漿ヒスタミン濃度を測定した。また検査当日はすべての薬剤を中止し、血漿ヒスタミン濃度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、また負荷方法は open challenge による単回負荷とした。対照群5例についても同様の方法で、投与量卵かたゆで1個、牛乳200mlにて卵1回、牛乳4回の合計5回の負荷試験を行い、負荷前後で血漿ヒスタミン濃度を測定した。

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を留置し、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℃、1000×g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 社製のキットを用いてラジオイムノアッセイにより測定した。また、統計学的検討は 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12例は負荷陰性、9例は負荷陽性であった。負荷試験陽性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、負荷による症状発現時間は、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 (負荷陰性群, 負荷陽性群別) と対照群における血漿ヒスタミン濃度の変動

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濃度の経時的変動を負荷陰性群 (n=12) と負荷陽性群 (n=9) 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陰性群で $1.79 \pm 1.04 \text{ nM}$ (nmol/l) (mean $\pm$ SD), 負荷陽性群で $2.60 \pm 0.88 \text{ nM}$ と負荷陽性例で有意に高値であった。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同時刻において負荷陰性群に比べ負荷陽性群で有意に高値であった。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。負荷陽性群では負荷前と比べ、負荷後120分に $7.42 \pm 9.6 \text{ nM}$, 240分に $4.66 \pm 1.27 \text{ nM}$ と有意な上昇を認めた。対照群においては負荷前の血漿ヒスタミン濃度は $1.06 \pm 0.11 \text{ nM}$ であり、負荷後120分で $1.14 \pm 0.64 \text{ nM}$, 240分で $1.2 \pm 0.43 \text{ nM}$ と血漿ヒスタミン濃度にほとんど変動を認めなかった。また血漿ヒスタミン濃度は、すべての同時刻において対照群に比べて負荷陽性群で有意に高値であったが、負荷陰性群との間には有意差を認めなかった (Fig. 1)。

3. 即時型群, 非即時型群別の血漿ヒスタミン濃度の変動

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) の症例に分けて検討した。負荷前の血漿ヒスタミン濃度は、非即時型群では $2.18 \pm 0.75 \text{ nM}$, 即時型群では $2.94 \pm 0.82 \text{ nM}$ であり、有意差はなかった。即時型群においては、負荷後120分と240分にそれぞれ $10.34 \pm 12.00 \text{ nM}$, $4.8 \pm 0.87 \text{ nM}$ と負荷前に比べて血漿ヒスタ

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)

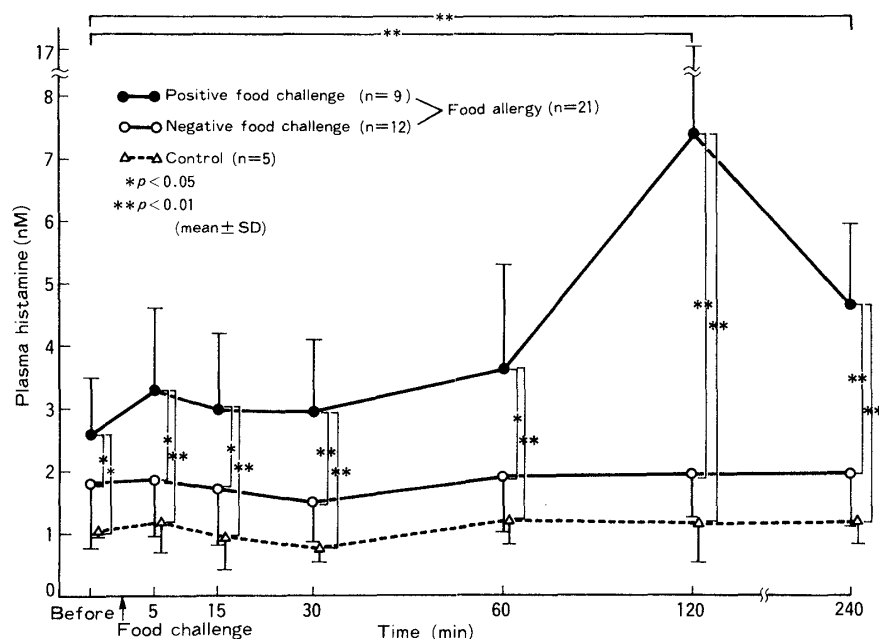


Fig. 1. Changes in plasma histamine concentrations in patients with positive and negative food challenges.

ミン濃度の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. 2)。次に即時型群において、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濃度の上昇との時間的關係について示す (Table 3)。誘発症状発現時間と負荷後の血漿ヒスタミン濃度

がピークを示した時間との間には、明らかな関係認めなかった。しかしながら、血漿ヒスタミン濃度がピークを示した時間と誘発症状の程度の間には関係認め、ピークを示した時間にほぼ一致して著明な症状を認めた。

4. 血漿ヒスタミン濃度の食物負荷前値と負荷後のピーク値の關係

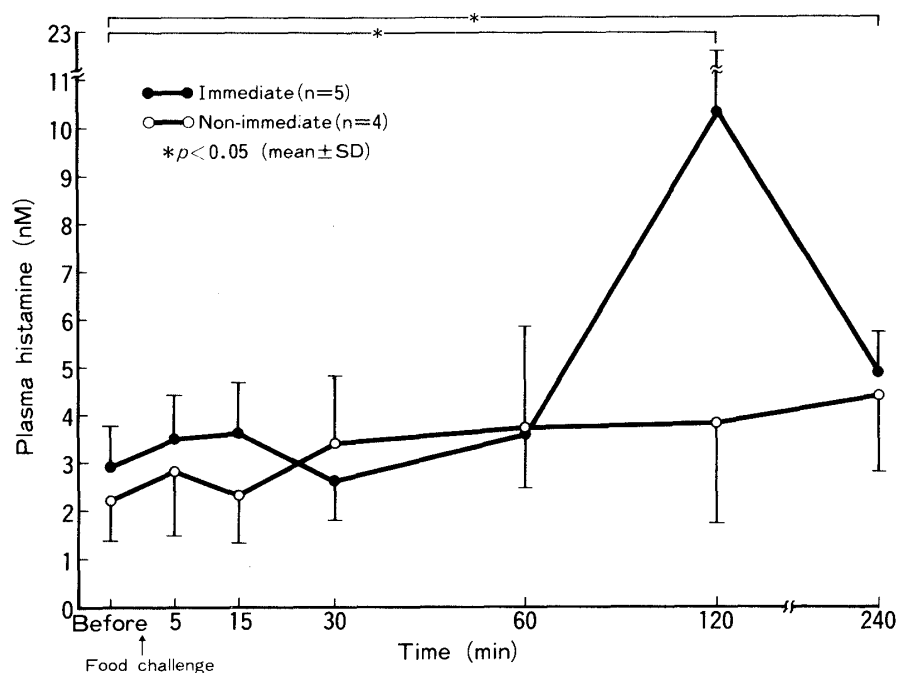


Fig. 2. Changes in plasma histamine concentrations in patients with immediate and non-immediate reactions after food challenges.

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

No.	Name	Food	Symptoms induced by food challenge	The onset time of symptoms	Plasma histamine concentrations following food challenge		Peak concentration time after food challenge
					Before	After (Peak concentration)	
2	T. Y.	Egg	Erythema, Urticaria Itching, Abdominal pain, Diarrhea	15min	2.0nM	34.3nM	120min
9	R. K.	Egg	Erythema, Urticaria Itching, Angioedema	75min	2.5nM	4.7nM	120min
10	T. T.	Cow milk	Erythema, tching Abdominal pain, Diarrhea	80min	4.2nM	5.1nM	120min
11	T. H.	Egg	Itching, Cough Wheezing	45min	2.4nM	5.3nM	240min
13	K. K.	Egg	Erythema, Urticaria Itching, Abdominal pain, Diarrhea, Vomiting	5min	3.6nM	6.4nM	240min

食物アレルギー児13例における負荷陰性群 ($n=12$) と負荷陽性群 ($n=9$) ならびに対照群 ($n=5$) の個々の患者での血漿ヒスタミン濃度の食物負荷前と負荷後のピーク値の関係を Fig. 3 に示す。対照群においては、負荷前 $1.06 \pm 0.11 \text{ nM}$ 、ピーク値 $1.50 \pm 0.30 \text{ nM}$ と負荷前後で血漿ヒスタミン濃度の有意な上昇は認めなかった。負荷陰性群においては負荷前 $1.79 \pm 1.04 \text{ nM}$ からピーク値 $2.55 \pm 0.81 \text{ nM}$ と負荷陽性群ほどではないものの有意な上昇を認めた。負荷陽性群では血漿ヒスタミン濃度は、負荷前 $2.60 \pm 0.88 \text{ nM}$ からピーク値 $8.32 \pm 9.26 \text{ nM}$ と有意な上昇を示した。さらに、負荷後のピーク値と負荷前の血漿ヒスタミン濃度の差は、対照群では $0.44 \pm 0.08 \text{ nM}$ 、負荷陰性群で $0.76 \pm 0.89 \text{ nM}$ 、負荷陽性群で $5.72 \pm 9.45 \text{ nM}$ であり、負荷陽性群で対照群、負荷陰性群に比べ有意に高値であった。ま

た、負荷陽性群でピーク値が 34.3 nM と著明な上昇を認めた 1 例は、負荷後 15 分より症状発現し、その後血漿ヒスタミン濃度の上昇と時期を同じくして著明な全身の紅斑、掻痒、腹痛、下痢などの症状を認めた症例であった。

考 案

ヒスタミンはヒスチジンから脱炭酸酵素の作用により生成される生体アミンである。そのほとんどが肥満細胞、好塩基球に含まれており、即時型アレルギーの主要な伝達物質の一つとされている¹⁾²⁾。そして抗原などの刺激によってこれらの細胞より放出され、 H_1 -受容体、 H_2 -受容体を介して血管透過性亢進、平滑筋収縮、粘液分泌亢進などを惹起する。さらに、ヒスタミンにはこれら以外にも受容体を介してのヒスタミン遊離抑制、サプレッサーT細胞の誘導作用など多くの作用が知られている³⁾。また、ヒスタミンは中枢神経系、胃粘膜の重要な伝達物質でもある。

血漿ヒスタミンは、生体内で好塩基球や肥満細胞の活性化によるヒスタミン遊離の指標として測定されている。しかしながら、その測定には血漿中濃度が著しく微量である(正常では 10 nM 以下)ため、定量には高感度を有する分析法が必要であり、酵素アイソトープ法⁴⁾、高速液体クロマトグラフィー⁵⁾、ガスクロマトグラフィー・マススペクトロメトリー⁶⁾などが利用されている。近年、さらに簡便な radioimmunoassay (RIA)⁷⁾⁸⁾ や enzyme immunoassay (EIA)⁹⁾ も報告されている。そして、最近わが国でも市販された Immunotech 社(フランス)の RIA 法¹⁰⁾¹¹⁾ などが実用化されている。

今回、我々は食物負荷試験を行い、食物負荷前後における血漿ヒスタミン濃度の変動について RIA 法を用いて検討を行った。

食物負荷前の血漿ヒスタミン濃度の基礎値については、対照群である非アトピー児に比べて食物アレルギー児で有意に高値であった。

気管支喘息やアトピー性皮膚炎、蕁麻疹などのアレルギー疾患患者での血漿ヒスタミン濃度の基礎値(非発作時、症状寛解期、抗原誘発前など)については、正常対照群より高いという報告と、差がないという報告がある。最近の RIA 法を用いた測定においては、喘息において発作時のほうが非発作時より有意に高値で

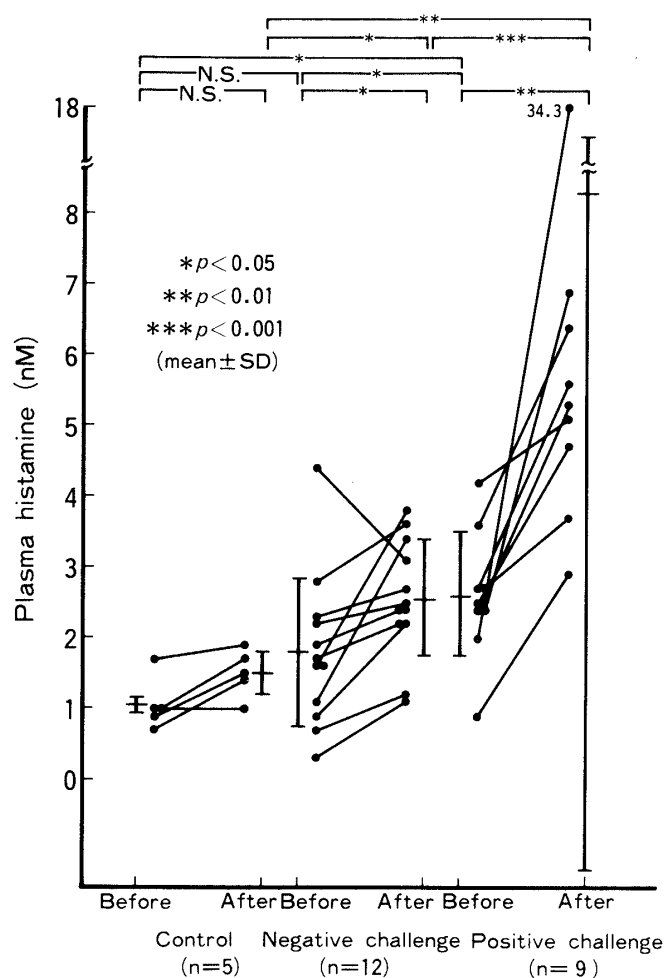


Fig. 3. Individual changes in plasma histamine concentrations in controls, negative and positive challenges. Each plasma histamine concentration after challenge shows peak concentration.

あり、また非発作時の血漿ヒスタミン濃度は、アトピー性皮膚炎合併例で有意に高値であるという報告¹²⁾や喘息患者(非発作時)、アトピー性皮膚炎患者で、健康人よりも高いという報告¹³⁾がみられる。一方、非アトピー、アトピー、男性、女性の各グループ間で、血漿ヒスタミン濃度に差を認めないという報告¹⁰⁾もみられる。さらに食物アレルギーがあると *in vitro* でのヒスタミン遊離試験において spontaneous histamine release が亢進しているとの報告もある¹⁴⁾。今回の検討においても、非アトピー児より食物アレルギー児で基礎値は高値であり、食物アレルギー児において非アトピー児よりもヒスタミンが血漿中に遊離しやすい状態にあると考えられた。

負荷(誘発)試験前後における血漿ヒスタミンの変動については、気管支喘息、寒冷蕁麻疹患者などにおいて多く検討されており、負荷後の血漿ヒスタミン濃度の上昇が報告されている。しかしながら、食物アレルギー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^{15)–18)}。Bellanti ら¹⁵⁾は食物アレルギーの疑われる患者に皮下注による食物負荷を行い、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、負荷後3～10分に血漿ヒスタミン濃度の上昇を報告している。Atkins ら¹⁶⁾は、食物アレルギー患者に経口負荷試験を行い、負荷後60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、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が、誘発症状が軽微な患者においては、血漿ヒスタミン濃度の上昇を認めなかったと報告している。また、Sampson ら¹⁷⁾は、食物アレルギーが疑われるアトピー性皮膚炎児に、二重盲検法による食物負荷試験を行い、EIA 法により血漿ヒスタミン濃度を負荷前後で測定した。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、負荷陽性群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。そして、プラセボ群、負荷陰性群では、負荷後に血漿ヒスタミン濃度の上昇を認めなかったが、負荷陽性群では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。しかしながら、これらの報告においては、食物負荷後の血漿ヒスタミン濃度は、短時間の経時的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的変化は、調べられていない。また、負荷後の血漿ヒスタミン濃度の上昇は、負

荷後比較的短時間に認めている。

そこで我々は、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た。今回対象とした食物アレルギー児はすべて負荷食物に対して特異 IgE 抗体陽性の患者であり、該当食物に対する即時型アレルギー反応を有していると考えられ、少なくとも1～2時間以内に血漿ヒスタミンの上昇が認められると予想されたが、今回の結果においては、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。

食物アレルギーにおいて、肥満細胞よりヒスタミンが遊離され誘発症状を起こしうる場としては、まず initial contact organ としての口腔、咽頭、消化管があり、その後の secondary contact system としては、皮膚、肺、血管などが考えられる。

また、血漿中のヒスタミンは非常に速やかに代謝され¹⁹⁾²⁰⁾、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てしまう²¹⁾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。さらに、ヒスタミンの静脈内投与による生体反応については、flushing、頭痛、拡張期血圧低下、心拍数増加などであり²²⁾²³⁾、食物アレルギーで認める症状とは異なることも考えられる。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、そこでの肥満細胞よりヒスタミンが遊離している可能性を推測するものである。さらに、持続的な血漿ヒスタミンの上昇については、肥満細胞に結合する IgE 抗体を介したヒスタミン遊離後の好塩基球の浸潤に伴ったヒスタミン放出、histamine releasing factor (HRF)²⁴⁾²⁵⁾の関与も想定される。

食物アレルギー児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、血漿ヒスタミンが有意に上昇していたことが確認された。しかしながら、血漿ヒスタミン濃度の負荷後のピーク値については、非即時型の誘発症状を認めた症例、負荷陰性例においても負荷前と比べ、即時型の誘発症状を認めた症例ほどではないものの、有意な上昇を認めた。

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²⁶⁾、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²⁷⁾。そこで我々は、非アトピー児においても検討を行った。しかし、血漿ヒスタミン濃度は、負荷後のピーク値においても有意な上昇を認めなかったことを確認した。このことより、臨床的に誘発症状を認めなかった負荷陰性例においても特異IgE抗体陽性であることから、なんらかのアレルギー反応が生体内で生じていることを示唆するものと思われた。

これらの結果より、食物アレルギーにおいて、食物負荷試験時に血漿ヒスタミンを測定することは負荷試験に、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において発表した。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました昭和大学医学部小児科学教室、奥山和男教授、有田昌彦助教授に感謝いたします。

また、血漿ヒスタミンの測定にあたり、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) Siraganian, R.P.: Histamine secretion from mast cells and basophils. *TIPS* 4, 432-437, 1983.
- 2) Wasserman, S.I.: Mediators of immediate hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 72, 101-115, 1983.
- 3) White, M.V.: The role of histamine in allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 86, 599-605, 1990.
- 4) Rauls, D.O., Ting, S. and Lund, M.: Analysis of plasma histamine: A modification of the enzymatic isotopic assay. *J. Allergy Clin. Immunol.* 77, 673-676, 1986.
- 5) Yamatodani, A., Fukuda, H., Wada, H., Iwaeda, T. and Watanabe, T.: High-performance liquid chromatographic determination of plasma and brain histamine without previous purification of biological samples; cation-exchange chromatography coupled with post-column derivatization fluorometry. *J. Chromatogr.* 344, 115-123, 1985.
- 6) Roberts, L.J. II. and Oates, J.A.: Accurate and efficient method for quantification of urinary histamine by gas chromatography negative ion chemical ionization mass spectrometry. *Ann. Biochem.* 136, 258-263, 1984.
- 7) Haydik, I.B.: Histamine determination by radioimmunoassay. *J. Allergy Clin. Immunol.* 71, 152-152, 1983.
- 8) Peyret, L.M., Moreau, P., Dulluc, J. and Geffard, M.: Antibodies to histamine; specificity studies and radioimmunological assay. *J. Immunol. Methods* 90, 39-45, 1986.
- 9) Guesdon, J.L., Chevrier, D., Mazie, J.C., David, B. and Avrameas, S.: Monoclonal antihistamine antibody; preparation, characterization and application to enzyme immunoassay of histamine. *J. Immunol. Methods* 87, 69-78, 1986.
- 10) McBride, P., Bradley, D. and Kaliner, M.: Evaluation of a radioimmunoassay for histamine measurement in biologic fluids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 82, 638-646, 1988.
- 11) Morel, A.M. and Delaage, M.A.: Immunoanalysis of histamine through a novel chemical derivatization. *J. Allergy Clin. Immunol.* 82, 646-654, 1988.
- 12) 鈴木宗雄, 永田正人, 川村悟朗, 山本英明, 河野三郎: ラジオイムノアッセイ法による喘息児の血漿ヒスタミン値. *医学のあゆみ* 142, 399-400, 1987.
- 13) 田所憲治, 小浜 肇, 土肥 真, 杉山温人, 山下直美, 他: histamine radioimmunoassay kit の基礎的検討とその臨床的応用. *医学と薬学* 18, 131-140, 1987.
- 14) May, C.D. and Remigio, L.: Observations on high spontaneous release of histamine from leucocytes in vitro. *Clin. Allergy* 12, 229-241, 1982.
- 15) Bellanti, J.A., Nerukar, L.S. and Willoughby, J. W.: Measurement of plasma histamine in patients with suspected food hypersensitivity. *Ann. Allergy* 47, 260-263, 1981.
- 16) Atkins, F.M., Steinberg, M.S. and Metcalfe, D. 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.
- 17) 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.
- 18) Sampson, H.A.: The role of food allergy and mediator release in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 81, 635-645, 1988.
 - 19) Kapeller-Adler, R.: Histamine catabolism in vitro and in vivo. *Fed. Proc.* 24, 757-765, 1965.
 - 20) Snyder, S.H. and Axelrod, J.: Tissue metabolism of histamine- C^{14} in vivo. *Fed. Proc.* 24, 775-776, 1965.
 - 21) 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.
 - 22) Kaliner, M., Shelhamer, J.H. and Ottesen, E.A.: Effects of histamine; correlation of plasma histamine levels and symptoms. *J. Allergy Clin. Immunol.* 69, 283-289, 1982.
 - 23) Sheinman, B.D., Devalia, J.L., Wylie, G. and Davies, R.J.: Histamine and N^1 -methyl-histamine in the circulation during intravenous infusion of histamine in normal volunteers. *Agents Actions* 25, 263-266, 1988.
 - 24) Thueson, D.O., Speck, L.S., Lett-Brown, M.A. and Grant, J.A.: Histamine-releasing activity (HRA). I. Production by mitogen- or antigen-stimulated human mononuclear cells. *J. Immunol.* 123, 626-632, 1979.
 - 25) Thueson, D.O., Speck, L.S., Lett-Brown, M.A. and Grant, J.A.: Histamine-releasing activity (HRA). II. Interaction with basophils and physicochemical characterization. *J. Immunol.* 123, 633-639, 1979.
 - 26) 大塚 武, 尾登 誠, 有田昌彦: 仮性アレルギー. *小児内科* 22, 363-368, 1990.
 - 27) 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.

CHANGES IN PLASMA HISTAMINE CONCENTRATIONS FOLLOWING FOOD CHALLENGES IN CHILDREN WITH FOOD ALLERGY

Takeshi Ohtsuka

Department of Pediatrics, Showa University, School of Medicine

This study was undertaken to determine whether the measurement of plasma histamine concentrations after food challenges provides an additional predictive marker for the diagnosis of food allergy. In 13 patients who were positive 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 way.

Plasma histamine concentration was measured by RIA before the challenges and 5, 15, 30, 60, 120, 240 min afterwards.

Significant rises in plasma histamine concentrations were observed 120 and 240 min after the challenges in the group of patients who were positive to food challenges.

The late onset of the plasma histamine elevation suggests that antigenic macromolecules are absorbed from the small intestine and then reach the target tissues where mast cells release histamine.

Even in the group of patients who were negative to food challenges, the peak concentration of the plasma histamine in each patient was significantly higher than it was before challenge.

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

The results confirmed the strong connection between food allergy and the elevation of plasma histamine concentration, and furthermore they implied the existence of allergic reaction in patients who are negative to food challenges as well as in those who are positive to food challenges. Therefore, plasma histamine concentration following food challenges might be useful markers in the detection of food allergy.