

ホヤ喘息における試験管内ヒスタミン遊離に関する研究

—特に特異的減感作療法との関係について—

岩手医科大学内科学第三講座

谷藤一生

Key words: histamine — histamine release — hyposensitization therapy —
sea-squirt asthma — sea-squirt antigen

(受付: 4月26日, 1984)

緒言

対象および方法

カキの養殖従業者に発生するホヤ喘息は、ホヤ抗原に暴露された時にのみ発作がおこるI型アレルギーによる典型的な職業性喘息である。岡ら¹⁾²⁾、城ら³⁾はホヤ抗原を化学的、免疫学的手技により精製し、この精製抗原を用いた減感作療法は、ホヤ喘息患者に著効を示している⁴⁾⁵⁾。したがってホヤ喘息は特異的減感作療法の奏効機序の解明に最も適した疾患といえる。ホヤ喘息における減感作療法の奏効機序について城らは、血清IgE量および特異的IgE抗体とは無関係であり⁴⁾⁷⁾⁸⁾、遮断抗体としての特異的IgG抗体の産生が重要である⁵⁾⁶⁾⁹⁾と述べている。著者ら¹⁰⁾らはさらに、ホヤ喘息患者にホヤ粗抗原、精製抗原 EiM, Gi-rep, D添加による試験管内ヒスタミン遊離試験を行い、各種ホヤ抗原添加によるヒスタミン遊離は添加する抗原濃度が高くなるにしたがい上昇し、抗原濃度に比例することを明らかにした。しかしホヤ喘息患者における特異的減感作療法と各種ホヤ抗原添加による試験管内ヒスタミン遊離との関係についてはいまだ報告されていない。

著者は、ホヤ喘息患者における減感作療法の奏効機序をヒスタミン遊離の面から解明しようと試みた。ホヤ粗抗原、ホヤ精製抗原 EiM, Gi-rep による試験管内ヒスタミン遊離が減感作療法により抑制されるか否かについて検討し、さらにもし抑制されるならば減感作療法施行期間との関係、カキ打ち作業季節中と季節外との関係を明らかにし、さらには健常カキ打ち従業者についても対比検討しようと試みた。

1. 対象

1) 健常者および健常カキ打ち従業者群

健常者は呼吸器疾患およびアレルギー疾患のない21歳から73歳(平均33.5歳)までの12例(男1例, 女11例)である。健常カキ打ち従業者(以下健常従業者と略す)は呼吸器疾患およびアレルギー疾患がなく、カキ打ち作業に従事していてホヤ喘息に罹患していない59歳から75歳(平均64.3歳)までの7例(男1例, 女6例)である。

2) ホヤ喘息非減感作群

ホヤ喘息非減感作患者(以下非減感作群と略す)は43歳から77歳(平均56.7歳)までの18例(男2例, 女16例)である。採血はすべてカキ打ち季節中に行った。

3) ホヤ喘息減感作群

ホヤ喘息減感作患者(以下減感作群と略す)はホヤ抗原による特異的減感作療法を1年から25年間(平均8.0年間)施行している33歳から82歳(平均53.8歳)までの38例(男1例, 女37例)である。特異的減感作療法に用いた抗原は精製抗原 EiM 22例, Gi-rep 14例, エボヤ抗原1例およびユウレイボヤ抗原1例である。採血はカキ打ち作業季節中に行った。また38例のうち30例についてカキ打ち作業の季節外にも行った。

4) ホヤ喘息減感作による経時的観察患者群

前述のホヤ喘息非減感作群18例のうち11例について、その後ホヤ精製抗原 EiM あるいは Gi-rep により減感作療法を施行し、1ヵ月ごとに経過を追って採血し減感作療法施行前、施行後1-4ヵ月、5-8ヵ月、9-12ヵ月、13ヵ月以上の期間に分けて比較検討した。

2. 方法

1) 減感作療法の実施方法⁵⁾

Abbreviations: RAST radioallergosorbent test;
Hank's BSS Hank's balanced salt solution

成績

精製抗原 EiM または Gi-rep の10万倍液 (10 μ g/ml) 0.1ml より開始し、週1回の間隔で0.1ml ずつ増量し、0.5ml に達したならば1万倍液に変更し、同様の方法で0.5ml まで増量し、ついで維持療法に移行した。なお、この間に十分な治療効果のえられた症例においては、それ以上の量には増量せず、注射間隔を次第に2-4週に1回として維持療法を行った。

2) 添加ホヤ抗原濃度

著者ら¹⁰⁾がすでに報告した成績にもとづき、ホヤ粗抗原は20倍液 (鳥居薬品製, 13.7 μ g/ml 蛋白窒素量), ホヤ精製抗原 EiM および Gi-rep はそれぞれ10³倍液 (1mg/ml) を用いた。

3) 検体の処理

採血は heparin 処理した注射器で肘静脈より静かに行い、polyethylene tube に移したのち静かに転倒混和した。

4) 全血ヒスタミン測定法

全血ヒスタミン値の測定は、Hank's BSS (千葉県血清研究所製) 1.5ml を入れた試験管に生理食塩液0.05ml を添加し37℃で10分間 preincubate し、これに heparin 処理した血液1ml を反応液に加え、37℃30分間 incubate し、その後ただちに、-40℃に凍結し、ついで溶解させたのち測定した。

ヒスタミンの抽出および測定は小松による Shore ら¹¹⁾の改良法¹²⁾を用いて行った。

5) 全血法による試験管内ヒスタミン遊離試験¹³⁾

Hank's BSS 1.5ml を入れた試験管に、1)に示した各種ホヤ抗原液を抗原別に0.05ml と対照として生理的食塩液0.05ml を添加し、37℃10分間 preincubate した。これに heparin 処理した血液1ml を加え、37℃で30分間 incubate したのち、750 $\times$ g で10分間遠沈した。えられた上清1.5ml に1N HClO₄ 1ml を加え、25000 $\times$ g で30分間遠沈して除蛋白し、その上清部分のヒスタミンを測定した。抗原添加血液の上清ヒスタミン値から対照とした生理食塩液添加血液の上清ヒスタミン値を引いた値を遊離ヒスタミン値とした。

ヒスタミン遊離率は、全血ヒスタミン値に対する遊離ヒスタミン値の百分率として下記の式より求めた。

$$\frac{\text{遊離ヒスタミン量} - \text{blank 量} - \text{対照遊離ヒスタミン量}}{\text{全血ヒスタミン量} - \text{blank 量}} \times 100$$

6) 統計的検定法

有意差は検定は t-検定により行った。

1. 健常者、健常従業者、ホヤ喘息非減感作群および減感作群における全血ヒスタミン値と各種ホヤ抗原によるヒスタミン遊離率

1) 全血ヒスタミン値 (Fig. 1)

全血ヒスタミン値は、健常者では56.1 $\pm$ 3.5ng/ml, 健常従業者では65.5 $\pm$ 6.0ng/ml, 非減感作群では59.7 $\pm$ 5.9ng/ml, 減感作群では78.9 $\pm$ 5.6ng/ml であった。減感作群の全血ヒスタミン値は健常者および非減感作群と比較して有意の高値を示した ($p < 0.01$, $p < 0.05$).

2) ホヤ粗抗原によるヒスタミン遊離率 (Fig. 2)

ヒスタミン遊離率は健常者では4.1 $\pm$ 1.4%, 健常従業者では11.6 $\pm$ 3.7%, 非減感作群では37.2 $\pm$ 4.2%, 減感作群では19.5 $\pm$ 2.8%であった。非減感作群および

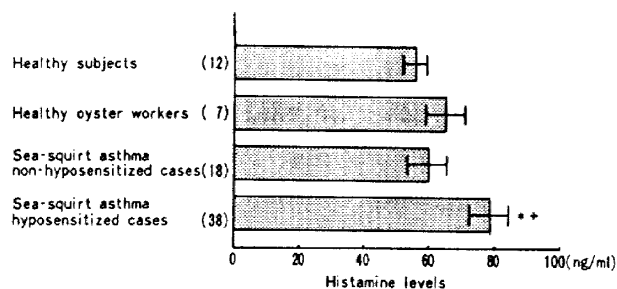


Fig. 1. Whole blood histamine levels of healthy subjects, healthy oyster workers and sea-squirt asthmatics. Each column indicates the mean $\pm$ SE. *: $p < 0.01$ compared with healthy subjects. +: $p < 0.05$ compared with sea-squirt asthma non-hyposensitized cases. () number of case.

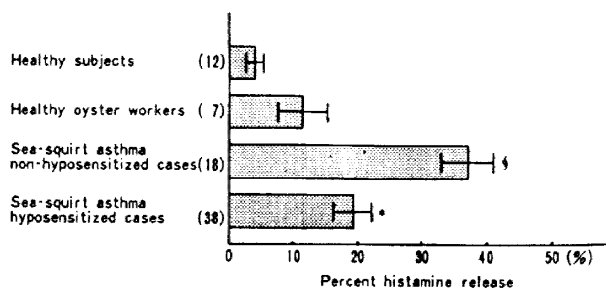


Fig. 2. The percent histamine release after challenge with sea-squirt crude antigen to the whole blood of healthy subjects, healthy oyster workers and sea-squirt asthmatics. Each column indicates the mean $\pm$ SE. §: $p < 0.001$ compared with healthy subjects, healthy oyster workers and sea-squirt asthma hyposensitized cases. *: $p < 0.01$ compared with healthy subjects. () number of case.

減感作群では健常者と比較して有意の高値を示した ($p<0.001$, $p<0.001$). また非減感作群では健常従業者と比較して有意の高値を示した ($p<0.001$). 非減感作群では他の群に比べて最も高値を示し、減感作群では非減感作群と比較して有意の低値を示した ($p<0.001$).

3) ホヤ精製抗原 EiM によるヒスタミン遊離率 (Fig. 3)

ヒスタミン遊離率は健常者では $3.4\pm1.3\%$, 健常従業者では $6.3\pm2.7\%$, 非減感作群では $27.2\pm3.5\%$, 減感作群では $10.5\pm1.7\%$ であった. 非減感作群および減感作群では健常者と比較して有意の高値を示した ($p<0.001$, $p<0.01$). また非減感作群では健常従業者と比較して有意の高値を示した ($p<0.001$). 非減感作群では他の群と比べて最も高値を示し、減感作群では非減感作群と比較して有意の低値を示した ($p<0.001$).

4) ホヤ精製抗原 Gi-rep によるヒスタミン遊離率 (Fig. 4)

ヒスタミン遊離率は健常者では $4.6\pm1.7\%$, 健常従業者では $7.1\pm1.8\%$, 非減感作群では $36.5\pm5.3\%$, 減感作群では $18.6\pm3.0\%$ であった. 非減感作群および減感作群では健常者と比較して有意の高値を示し ($p<0.001$, $p<0.001$), 健常従業者と比較しても有意の高値を示した ($p<0.001$, $p<0.01$). 非減感作群では他の群と比べて最も高値を示し、減感作群では非減感作群と比較して有意の低値を示した ($p<0.01$).

2. ホヤ喘息減感作群のカキ打ち作業季節中と季節

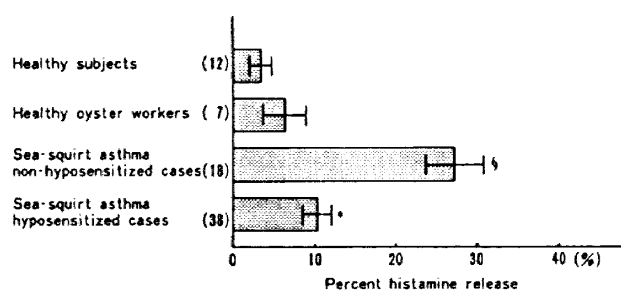


Fig. 3. The percent histamine release after challenge with sea-squirt purified antigen EiM to the whole blood of healthy subjects, healthy oyster workers, and sea-squirt asthmatics. Each column indicates the mean $\pm$ SE. §: $p<0.001$ compared with healthy subjects, healthy oyster workers and sea-squirt asthma hyposensitized cases. *: $p<0.01$ compared with healthy subjects. () number of case.

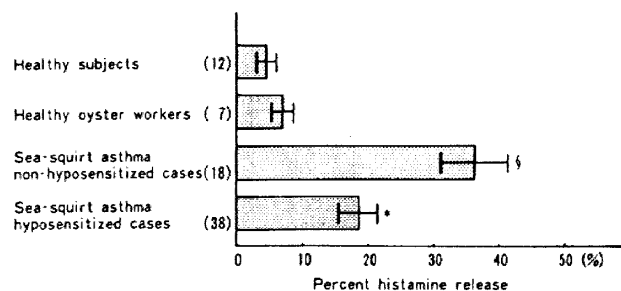


Fig. 4. The percent histamine release after challenge with sea-squirt purified antigen Gi-rep to the whole blood of healthy subjects, healthy oyster workers and sea-squirt asthmatics. Each column indicates the mean $\pm$ SE. §: $p<0.001$ compared with healthy subjects, healthy oyster workers and sea-squirt asthma hyposensitized cases. *: $p<0.01$ compared with healthy subjects and healthy oyster workers. () number of case.

外における全血ヒスタミン値と各種ホヤ抗原添加によるヒスタミン遊離率

季節中と季節外の全血ヒスタミン値は Table 1 にみられるように両者間で有意の差を認めなかった. また季節中と季節外の各種ホヤ抗原添加によるヒスタミン遊離率を比較してみても, すべての抗原添加群で季節による有意の差を認めなかった.

3. ホヤ精製抗原 EiM あるいは Gi-rep によるホヤ喘息特異的減感作例における全血ヒスタミン値および各種ホヤ抗原によるヒスタミン遊離率の経時的観察

1) 全血ヒスタミン値 (Fig. 5)

全血ヒスタミン値は, 減感作療法施行前では $58.8\pm7.2\text{ng/ml}$, 施行後 1-4 カ月では $55.6\pm6.0\text{ng/ml}$, 5-8 カ月では $59.6\pm11.3\text{ng/ml}$, 9-12 カ月では $58.4\pm8.1\text{ng/ml}$, 13 カ月以上では $41.4\pm9.4\text{ng/ml}$ であり, 減感作療法施行前後で有意の差を認めなかった.

2) ホヤ粗抗原によるヒスタミン遊離率 (Fig. 6)

ヒスタミン遊離率は, 減感作療法施行前では $44.7\pm$

Table 1 Whole blood histamine levels and percent histamine release of hyposensitization therapy in 30 cases

	Whole blood histamine levels (ng/ml)	Percent histamine release(%)		
		Crude antigen	Purified antigen EiM	Gi-rep
Season	74.8 ± 5.3	20.1 ± 3.1	11.1 ± 2.0	18.7 ± 3.5
Non-season	63.9 ± 5.1	20.9 ± 3.5	13.8 ± 2.9	13.1 ± 2.6

Table values are mean $\pm$ SE.

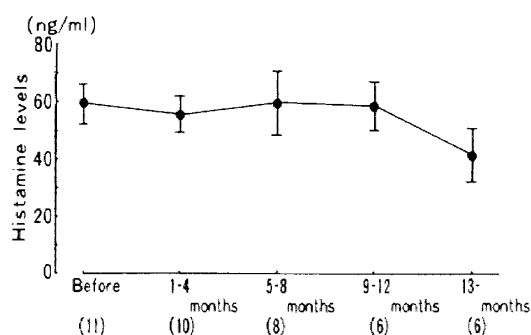


Fig. 5. Change of whole blood histamine levels during hyposensitization therapy. Each point shows the mean $\pm$ SE. () number of case.

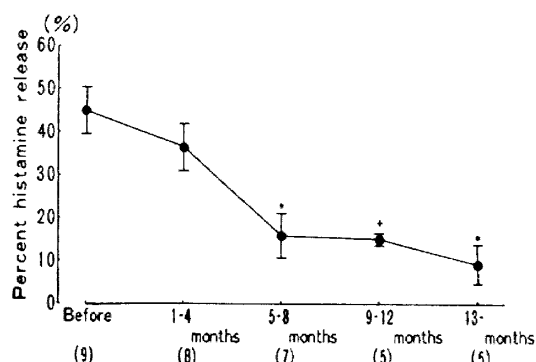


Fig. 6. Change of percent histamine release after challenge with sea-squirt crude antigen during hyposensitization therapy. Each point shows the mean $\pm$ SE. *: $p < 0.01$ compared with before hyposensitization therapy. +: $p < 0.05$ compared with before hyposensitization therapy. () number of case.

5.2%, 施行後1-4カ月では $36.0 \pm 5.8\%$, 5-8カ月では $15.7 \pm 5.2\%$, 9-12カ月では $15.1 \pm 1.4\%$, 13カ月以上では $9.2 \pm 4.4\%$ であり, 減感作療法施行後5-8カ月以上では施行前と比較して有意の低下を示した。

3) ホヤ精製抗原 EiM によるヒスタミン遊離率 (Fig. 7)

ヒスタミン遊離率は, 減感作療法施行前では $24.2 \pm 2.8\%$, 施行後1-4カ月では $16.6 \pm 3.0\%$, 5-8カ月では $4.9 \pm 2.3\%$, 9-12カ月では $1.5 \pm 1.1\%$, 13カ月以上では $2.0 \pm 0.8\%$ であり, 減感作療法施行後5-8カ月以上では施行前と比較して有意の低下を示した。

4) ホヤ精製抗原 Gi-rep によるヒスタミン遊離率 (Fig. 8)

ヒスタミン遊離率は, 減感作療法施行前では $37.6 \pm 7.3\%$, 施行後1-4カ月では $31.4 \pm 8.0\%$, 5-8カ月では $12.7 \pm 3.0\%$, 9-12カ月では $6.0 \pm 1.6\%$, 13カ

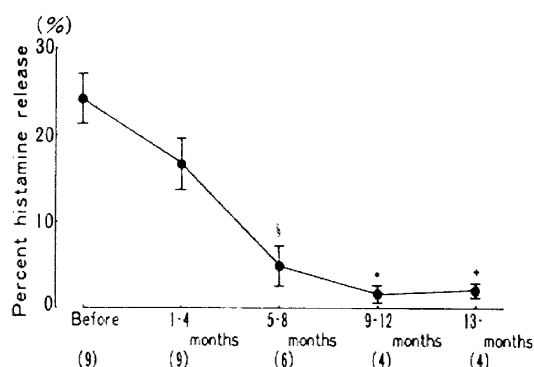


Fig. 7. Change of percent histamine release after challenge with sea-squirt purified antigen EiM during hyposensitization therapy. Each point shows the mean $\pm$ SE. §: $p < 0.001$ compared with before hyposensitization therapy. *: $p < 0.01$ compared with before hyposensitization therapy. +: $p < 0.05$ compared with before hyposensitization therapy. () number of case.

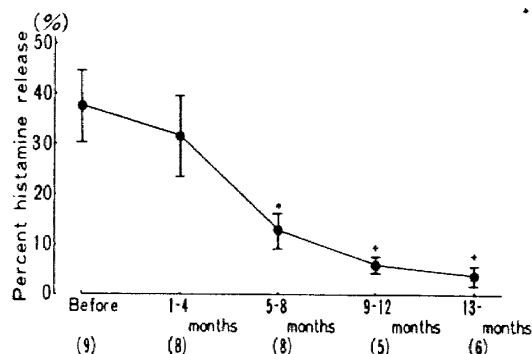


Fig. 8. Change of percent histamine release after challenge with sea-squirt purified antigen Gi-rep during hyposensitization therapy. Each point shows the mean $\pm$ SE. *: $p < 0.01$ compared with before hyposensitization therapy. +: $p < 0.05$ compared with before hyposensitization therapy. () number of case.

以上では $3.7 \pm 1.9\%$ であり, 減感作療法施行後5-8カ月以上では施行前と比較して有意の低下を示した。

考 察

気管支喘息における減感作療法は, 1898年 Curtis が枯草熱患者にブタクサ花粉抽出液を用いて行ったのが始まりといわれ, 現在減感作療法は気管支喘息の根治的療法として最も重視されている。その奏効機序として, 1) 遮断抗体の産生¹⁴⁾, 2) 特異的 IgE 抗体の低

下¹⁵⁾, 3) 白血球からの chemical mediator の遊離の抑制¹⁶⁾¹⁷⁾などがあげられている。しかしながらこれらの機序がどのように関与しあって奏効するかについては一致した見解が得られていない。著者は白血球からの chemical mediator 遊離の抑制の面から減感作療法の奏効機序を解明するために、ホヤ喘息患者にホヤ抗原による試験管内ヒスタミン遊離試験を試みた。

試験管内ヒスタミン遊離試験で添加したホヤ抗原は、Dextrose-Phenol 法により作製された粗抗原のほか、岡ら¹¹²⁾、城ら³⁾により精製された精製抗原 EiM, Gi-rep である。著者ら¹⁰⁾はさきに、ホヤ喘息患者にホヤ粗抗原、精製抗原 EiM, Gi-rep および D 添加による試験管内ヒスタミン遊離試験を行い、各種ホヤ抗原添加によるヒスタミン遊離は添加する抗原濃度が高くなるにしたがいヒスタミン遊離が上昇し、抗原濃度に比例することを明らかにした。

今回は、ホヤ喘息患者の減感作療法における各種ホヤ抗原添加によるヒスタミン遊離率の変動について検討した。今回用いたホヤ抗原濃度は、ホヤ粗抗原は20倍液(鳥居薬品製, 13.7 μ g/ml 蛋白窒素量)、ホヤ精製抗原 EiM および Gi-rep は10³倍液(1mg/ml)である。ホヤ粗抗原および精製抗原 EiM は最大ヒスタミン遊離を示す抗原濃度を用いたが、精製抗原 Gi-rep は精製量に限りがあるため、最大ヒスタミン遊離を示した10²倍液を用いず10³倍液を用いた。しかし Gi-rep 10³倍液でも今回の成績をみるかぎりでは粗抗原および精製抗原 EiM とほぼ同様のヒスタミン遊離率が得られ、ヒスタミン遊離の変動を観察する上に支障は認められなかった。

全血ヒスタミン値は、平均8年間減感作療法を施行したホヤ喘息減感作群でホヤ喘息非減感作群および健常者よりも有意の高値を示した。しかし減感作療法の経時的観察例では最高17カ月の減感作療法施行例もあるが有意の変動を認めなかった。Trento ら¹⁸⁾は減感作療法を2年間行った気管支喘息患者の全血ヒスタミン値は上昇したと述べ、減感作療法により白血球のヒスタミン含有量が増加すると述べている。したがって減感作療法により白血球のヒスタミン含有量は増加しても、ヒスタミンを遊離しにくくなっているものと推定される。またホヤ喘息減感作群の全血ヒスタミン値はカキ打ち季節中と季節外において有意の差を認めなかった。このことからホヤ喘息減感作療法施行患者では全血ヒスタミン値が抗原に暴露される季節においても変化しないことが明らかとなった。

ホヤ粗抗原、精製抗原 EiM および Gi-rep 添加によるヒスタミン遊離率は、ホヤ喘息非減感作群で健常者および健常従業者と比較して有意の高値を示し、ホヤ喘息減感作群で非減感作群と比較して有意の低値を示した。原田¹⁹⁾、田原²⁰⁾、Trento ら¹⁸⁾は室内塵あるいはダニ抗原を用いて試験管内ヒスタミン遊離試験を行い、気管支喘息患者のヒスタミン遊離率は健常者より有意の高値を示したと述べており著者の成績と一致していた。Pruzansky ら¹⁶⁾は白血球法による試験管内ヒスタミン遊離試験をブタクサ花粉症の患者に行い、減感作療法によりヒスタミン遊離は低下したと述べ、田原²⁵⁾、Lichtenstein ら¹⁵⁾²¹⁾も同様の報告をしている。また全血法を用いた試験管内ヒスタミン遊離試験においても同様の報告があり¹⁸⁾²²⁾、著者の成績と一致していた。しかし、減感作療法有効例だけをみてもヒスタミン遊離は低下しなかったとの報告もある²³⁾。著者の成績では、各種ホヤ抗原添加によるヒスタミン遊離率がすべての抗原において減感作療法により低下していたことから、白血球よりのヒスタミン遊離抑制が減感作療法の奏効機序として考えられる。一方、城らはホヤ喘息患者にホヤ精製抗原 EiM あるいは Gi-rep を用いて減感作療法を行い、IgG 抗体(遮断抗体)が上昇すると述べている。したがって著者が行った全血法による試験管内ヒスタミン遊離試験では血中に含まれている IgG 抗体が添加した抗原と結合してヒスタミン遊離を抑制する可能性と好塩基球の反応性の低下がヒスタミン遊離を抑制する可能性があり、この点に関しては今後の検討が必要であろう。

ホヤ喘息減感作群のカキ打ち作業季節中と季節外の各種ホヤ抗原添加によるヒスタミン遊離率には有意の差を認めなかった。このことより減感作療法はカキ打ち作業季節中でもヒスタミン遊離を抑制することを明らかにした。城らは、ホヤ喘息減感作例では特異的 IgE 抗体および血清 IgE 値は季節中に上昇し、季節外で低下し⁸⁾⁴⁾、また IgG 抗体は減感作療法により季節中、季節外に関係なく高値を示していたと述べている⁵⁾⁶⁾²⁴⁾。したがって減感作療法の奏効機序として IgE の低下より IgG の上昇を重視している。

以上のごとく減感作療法によりヒスタミン遊離が抑制することを明らかにしたが、次に減感作療法開始後どの位の期間でヒスタミン遊離が抑制されるかについて検討した。各種ホヤ抗原添加によるヒスタミン遊離率は減感作開始後5-8月以上で有意の低下を認めた。斉藤²²⁾は気管支喘息減感作療法施行例に室内塵添加に

よる試験管内ヒスタミン遊離試験を行い、減感作開始後4カ月未満ではヒスタミン遊離の抑制は認められず、開始後4カ月以上の例に明らかなヒスタミン遊離抑制が認められたと述べ、田原²⁰⁾も同様の報告をしている。ホヤ喘息減感作療法施行例の臨床効果は減感作開始後2, 3週間であらわれ始め、遅くとも3カ月位までには十分な効果があるといわれる。IgG抗体は減感作開始後急速に上昇し、5-6カ月で最高に達し、その後は減感作療法を維持するかぎり同レベルを保つと報告されている³⁾⁵⁾⁶⁾⁹⁾。著者の成績から、減感作療法によるヒスタミン遊離抑制が認められるまでの期間はIgG抗体の最高となる期間とほぼ一致していた。

結 語

ホヤ喘息患者、健常従業者および健常者についてホヤ粗抗原、精製抗原 EiM および Gi-rep 添加による試験管内ヒスタミン遊離試験を行い、以下の結果を得た。

1) 各種ホヤ抗原添加によるヒスタミン遊離率は、非減感作群で健常者および健常従業者に比べ有意の高値を示し、減感作群で非減感作群に比べ有意の低値を示した。また健常者と健常従業者では有意の差を認めなかった。

2) ホヤ喘息減感作群の各種ホヤ抗原添加によるヒスタミン遊離率は、季節中と季節外の間で有意の差を認めなかった。

3) 各種ホヤ抗原添加によるヒスタミン遊離率は、減感作療法施行後1-4カ月で施行前と比べて有意の差はなく、施行後5-8カ月以上で有意の低下を認めた。

4) 全血ヒスタミン値は、減感作群では健常者および非減感作群と比べて有意の高値を示した。しかし減感作療法施行2年以内の患者では施行前後で有意の差を認めなかった。

以上、ホヤ喘息患者において、減感作療法によりホヤ粗抗原、ホヤ精製抗原 EiM および Gi-rep によるヒスタミン遊離が抑制されることが明らかとなり、ホヤ喘息における特異的減感作療法の奏効機序の一端が解明された。

本論文の要旨は第32回、33回日本アレルギー学会総会および第11回国際アレルギー学会（ロンドン）で発表した。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った田村昌士

教授ならびに須藤守夫前助教授（現在、友愛病院院長）に深謝いたします。

また、親切な御助言、御協力頂いた県立広島病院第三内科部長 城 智彦博士、勝谷医院 勝谷 隆博士、広島大学工学部 岡 智教授、鈴木秀規博士に感謝します。

文 献

- 1) Oka, S., Suzuki, H., Hashimoto, H. and Jyo, T.: Properties of two sea-squirt antigens. *J. Biochim.* 91, 247-255, 1982.
- 2) Oka, S., Suzuki, H., Jyo, T. and Tsuji, M.: Purification of two types of sea-squirt antigens. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 59, 408-419, 1979.
- 3) 城 智彦: 特殊アレルギーによる減感作, ホヤ喘息を中心にして, “減感作療法の基礎と臨床”, 中外医学社, 東京, pp. 208-225, 1982.
- 4) 城 智彦, 河本寛爾, 坪井信治, 勝谷 隆, 大塚正, 岡 智: 気管支喘息における感作と減感作の機序に関する研究. *アレルギー* 23, 464-474, 1974.
- 5) 城 智彦, 河本寛爾, 桑原正雄, 小泊好幸, 勝谷隆, 大塚 正, 坪井信治: 気管支喘息の長期減感作例における特異的 IgG 抗体産生の意義について. *日胸疾会誌* 19, 223-229, 1981.
- 6) 城 智彦, 桑原正雄, 小泊好幸, 勝谷 隆, 岡智, 鈴木秀規, 大塚 正, 坪井信治: 著効例よりみた気管支喘息減感作療法の奏効機序について. *アレルギーの臨床* 21, 60-63, 1983.
- 7) 城 智彦, 河本寛爾, 勝谷 隆, 大塚 正, 坪井信治, 辻 守康: ホヤ喘息の研究, 抗ホヤ抗体の変動よりみた減感作療法の機序について. *広島医学* 30, 718-729, 1977.
- 8) 城 智彦, 坪井信治, 河本寛爾, 岡 智, 勝谷隆, 大塚 正, 林 鷹治: ホヤ精製抗原 Ei-2 と Sepharose 4B 結合体を使用した radioallergo-sorbent test (RAST) による特異的 IgE 抗体の測定成績とその意義. *アレルギー* 25, 703-713, 1976.
- 9) 城 智彦, 河本寛爾, 勝谷 隆, 大塚 正, 坪井信治, 岡 智: 気管支喘息減感作例における protein A-Sepharose CL-4B による特異的 IgG 抗体の測定. *アレルギー* 27, 842-849, 1978.
- 10) 谷藤一生, 大坊 中, 須藤守夫, 田村昌士, 城 智彦, 勝谷 隆, 岡 智, 鈴木秀規: ホヤ喘息における粗抗原および各種精製抗原と試験管内ヒスタミン遊離との関係. *アレルギー* 33, 78-82, 1984.
- 11) Shore, P.A., Burkhalter, A. and Cohn, V.H. Jr.: A method for the fluorimetric assay of histamine in tissues. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 127,

- 182-186, 1959.
- 12) 小松道俊：気管支喘息における histamine に関する研究 第1報 histamine の測定(蛍光法)に対する基礎的検討とその応用. アレルギー 27, 67-74, 1978.
 - 13) 小松道俊：ヒスタミン遊離試験. "アレルギークリニック" (光井庄太郎編). 金原出版, 東京, pp. 154-158, 1979.
 - 14) Lichtenstein, L.M., Norman, P.S. and Winkenwerder, W.L.: Clinical and in vitro studies on the role of immunotherapy in ragweed hayfever. *Am. J. Med.* 44, 514-524, 1968.
 - 15) 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.
 - 16) Pruzansky, J.J. and Patterson, R.: Histamine release from leukocytes of hypersensitive individuals. II. Reduced sensitivity of leukocytes after injection therapy. *J. Allergy* 39, 44-50, 1967.
 - 17) D'Souza, M.F., Pepys, J., Wells, I.D., Tai, E., Palmar, F., Overell, B.G., McGrath, I.T. and Megson, M.: Hyposensitization with *Dermatophagoides pteronyssinus* in house dust allergy: A controlled study of clinical and immunological effects. *Clin. Allergy* 3, 177-193, 1973.
 - 18) 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.
 - 19) 原田恒男：気管支喘息における室内塵抗原による試験管内ヒスタミン遊離試験に関する臨床的研究. 日気食会報 32, 301-309, 1981.
 - 20) 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.
 - 21) Lichtenstein, L.M., Norman, P.S., Winkenwerder, W.L. and Osler, A.G.: In vitro studies of human ragweed allergy. Changes in cellular and humoral activity associated with specific desensitization. *J. Clin. Invest.* 45, 1126-1136, 1966.
 - 22) 斉藤 紘：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.
 - 23) 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.
 - 24) 河本寛爾：protein A によるホヤ喘息例における特異的 IgG 抗体の測定. 岩手医誌 30, 429-435, 1978.

A STUDY ON IN VITRO HISTAMINE RELEASE IN PATIENTS WITH SEA-SQUIRT ASTHMA IN RELATIONSHIP TO SPECIFIC HYPOSENSITIZATION THERAPY

Kazuo Tanifuji

The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University

For the purpose of elucidating on mechanisms of effectiveness of hyposensitization therapy in patients with sea-squirt asthma, in vitro histamine release tests were performed using three types of sea-squirt antigen; the crude antigen and two purified antigens of EiM and Gi-rep. The following results were obtained from this study:

The percent histamine release caused by various sea-squirt antigens was significantly lower in patients who had been receiving hyposensitization therapy than those with treatment.

In addition, the percent histamine release in the treated group did not differ in and out of oyster-shucking season. As compared to the pretreatment levels, the percent histamine release by each sea-squirt antigen significantly were found to have been lower 5-8 months after hyposensitization therapy.

Whole blood histamine levels were significantly higher in patients who had been treated with prolonged hyposensitization therapy than those in normal subjects and in patients who had undergone no such a therapy. However, no differences were observed in values before and after treatment in patients who had been treated with short-term hyposensitization therapy (2 years or less).

These results suggest that the suppression of histamine release may explain in part the mechanisms of effectiveness of specific hyposensitization therapy in sea-squirt asthma.