

アレルギー反応局所における好塩基球の動態に関する研究

第 2 編

即時型アレルギー反応皮膚局所への好塩基球の出現について

岡山大学医学部第2内科（指導：木村郁郎教授）

研究生 高橋 清

（昭和52年5月31日受稿）

内容目次

第1章 緒言
第2章 対象および実験方法
第3章 実験成績
第1節 気管支喘息患者における好塩基球・好酸球の出現
第1項 滲出液中の細胞数
第2項 皮膚反応局所への好塩基球・好酸球の出現
第3項 アレルゲン別の出現頻度
第4項 アレルゲンの濃度別による検討
第5項 出現細胞の血中レベルとの比較
第6項 滲出液中のIgE量
第7項 アレルゲン検索法としての本実験の意義について
第8項 好塩基球出現頻度の推計学的検討
第2節 花梨材・柴檀材喘息およびそばアレルギー症例における好塩基球・好酸球の出現
第1項 花梨材・柴檀材喘息
第2項 そばアレルギー症
第4章 総括ならびに考案
第5章 結語

第1章 緒言

好塩基球に関する知見は、1891年 Ehrlich¹⁾が骨髓由来の白血球としての見解を述べて以来臨床的検討がなされ、C. M. L.²⁾鉄欠乏性貧血³⁾好塩基球性白血病⁴⁾などの血液疾患、あるいは粘液水腫⁵⁾ネフローゼ⁶⁾などで増加することが報告されている。

アレルギー反応と好塩基球の関係については、1910年 Schlecht⁷⁾が異種蛋白摂取によって末梢血好塩基球増多症が起ることを実験的に認めて以来、肥胖細胞との異同も含めていくつかの基礎的な研究がみられる。臨床的観察としては、気管支喘息患者において喘息発作の前段階で増加した末梢血好塩基球が発作の発来とともに減少し、さらに皮内反応や吸入誘発試験に際しても減少することを教室の木村⁸⁾が報告している。また著者らの経験した即時型アレルギーのモデルと考えられる花梨材・柴檀材喘息⁹⁾そばアレルギー症¹⁰⁾あるいはホヤ喘息¹²⁾においても、抗原暴露期に好塩基球が著明に増加し発作の発来とともに減少することを認めており、かかる発作時の好塩基球の減少は本細胞の血管外への遊出である可能性を示唆している。一方1970年に石坂ら¹³⁾¹⁴⁾によって、好塩基球がIgEのtarget cellであることが証明され、好塩基球と即時型アレルギー反応との密接な関係が裏付けられた。

著者は第1編で、非特異的炎症反応の際の細胞反応が主に好中球であるが、好塩基球および好酸球も何らかの目的をもって遊出してくる可能性について述べたが、本編では即時型アレルギー反応局所において好酸球とともに好塩基球がどのように関与しているかを検討する目的で、気管支喘息患者に特異抗原を用い即時型皮膚反応を惹起させ、その局所にcantharidin発泡膏を中心とした細胞学的検討を行ったので報告する。

第2章 対象および実験方法

対象は当科喘息外来通院中の気管支喘息患者で、

第1編と同一の条件で134例(男性61例,女性73例,年令16-71才)を選んだ。

方法は前腕屈側に各種アレルゲンエキス (house dust, ragweed, Candida, Aspergillus, Alternaria, Japanese cedar, Broncasma)による皮内反応を実施し,15分後に判定した後その皮膚反応局所に第1編で述べた方法で cantharidin 発泡膏を貼布し,得られた滲出液について各種検討を行なった。

アレルゲンの濃度と細胞の出現率との相関の検討は,house dust と Candida について行なった。house dust では,皮内反応閾値が $\times 10^3$ である7例に 10^1 - 10^3 倍稀釈液の間で,また Candida では,皮内反応閾値が $\times 10^4$ である7例に 10^1 - 10^6 倍稀釈液の間で皮内反応を行ない,その局所に出現する細胞を観察した。

抗ヒトIgEによる皮内反応は,喘息患者16例について検討を行なった。すなわち pore size 0.45 μ のミリポアフィルターで濾過した抗ヒトIgEウサギ血清(Hoechst Japan Limited)の 10^1 倍稀釈液0.02mlを皮内注射し,その局所に出現する細胞について観察した。

ついで花梨材・柴檀材による気管支喘息患者1例¹⁰⁾と,そばアレルギー症¹¹⁾の6例を選び,同様の方

法を用いてそれぞれの特異抗原による細胞反応もあわせ検討した。

なお滲出液中のIgE量は,Single radial immunodiffusion 法により測定した。

第3章 実験成績

第1節 気管支喘息患者における好塩基球・好酸球の出現

第1項 滲出液中の細胞数

30例145水疱(皮内反応陽性皮膚局所93水疱,陰性皮膚局所52水疱)の発泡膏貼布24時間後に生じた滲出液量は,1cm²当り平均0.23ml(0.10-0.38ml)であった。その滲出液中の細胞数は1000-34200/cmmで,そのうち皮内反応陽性皮膚局所は平均4438/cmm(1600-34200/cmm)であり,陰性皮膚局所は3703/cmm(1000-13500/cmm)と,両者間には推計学的に有意の差は認められなかったが(P<0.4),第1編で報告した喘息患者の未処置皮膚局所に較べるといずれも高度であり,推計学的に有意の差が認められた(P<0.05)。

第2項 皮膚反応局所への好塩基球・好酸球の出現

134例523水疱の各種アレルゲンエキスによる皮内

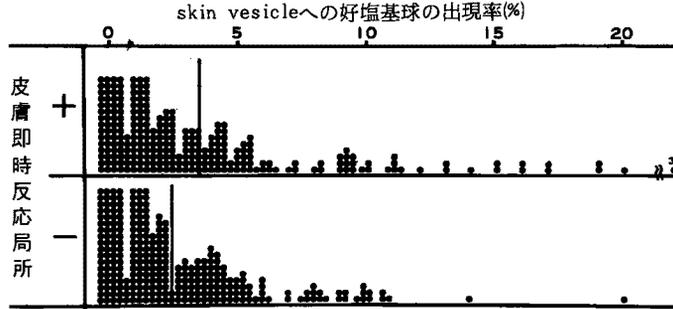


図1. Skin Vesicle への好塩基球の出現

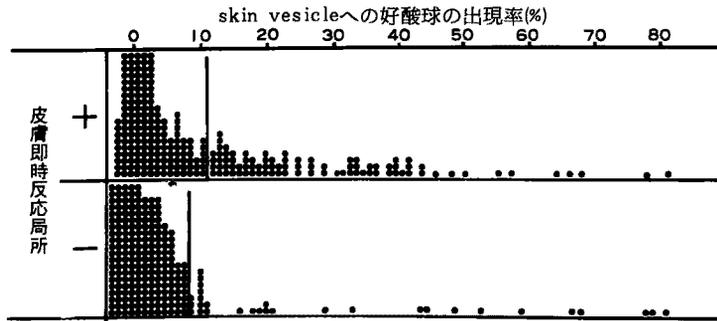


図2. Skin vesicle への好酸球の出現

反応実施局所の、好塩基球の出現率は平均2.9% (0-32%)であり、喘息患者未処置皮膚局所に較べやや高い出現率が認められた (P<0.1)。さらに皮内反応陽性皮膚局所の258水疱での出現率は3.2% (0-32%)、陰性皮膚局所の247水疱では2.5% (0-20%)であり、陽性皮膚局所にやや高率に出現する傾向が窺われたが、推計学的には有意の差は認められなかった (P<0.3)。一方好酸球の出現率は全体の平均が9.5% (0-81%)であり、未処置皮膚に較べやや高率に出現し (P<0.3)、そのうち皮内反応陽性皮膚局所への出現率は10.0% (0-81%)、陰性皮膚局所では9.0% (0-80%)であり、両者間に有意の差は認められなかった。(図1, 2)

性別による好塩基球・好酸球の出現率を陽性・陰性皮膚局所を一括して検討すると、まず好塩基球の出現率は男性153水疱の平均が3.3% (0-20%)であり、女性は176水疱で2.4% (0-32%)であった。好酸球の出現率は男性が11.5% (0-81%)で、女性は7.8% (0-77%)と両細胞とも男性にやや高率に出現する傾向が窺われたが、推計学的には有意の差

は認められなかった (P<0.2)。(図3)

年齢別に両細胞の出現率を検討すると、好塩基球は10才と50才代でやや高率に出現し、好酸球は10才と50才代以降に高率であった。(図4)

第3項 アレルゲン別の出現頻度

皮内反応皮膚局所の滲出液中への好塩基球・好酸球の出現率を各種アレルゲンエキス別で検討すると、まず house dust の89水疱では好塩基球の出現率は平均2.5%。好酸球は10.0%であり、そのうち皮内反応陽性局所の37水疱では好塩基球は2.8%、好酸球は11.8%であり、陰性局所の47水疱では好塩基球は2.0%、好酸球は7.8%の出現率であった。ragweed の96水疱では好塩基球の出現率は平均3.1%、好酸球は8.5%で、そのうち皮内反応陽性局所の29水疱では好塩基球は3.6%、好酸球は8.1%であり、陰性局所の67水疱では好塩基球は2.9%、好酸球は8.7%であった。Candida の103水疱では好塩基球の出現率は平均3.8%、好酸球は10.0%で、そのうち皮内反応陽性局所の72水疱では好塩基球は4.0%と、アレルゲン別での検討では最も高い出現率を示し、また好

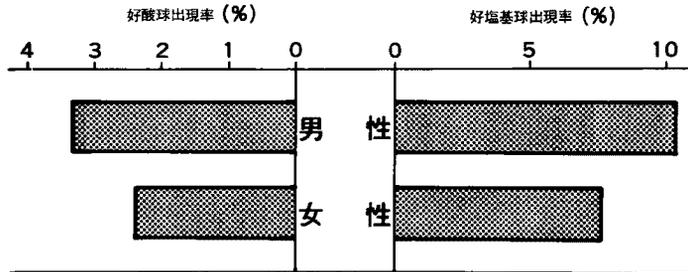


図3. 性別による Skin Vesicle への好塩基球・好酸球の出現

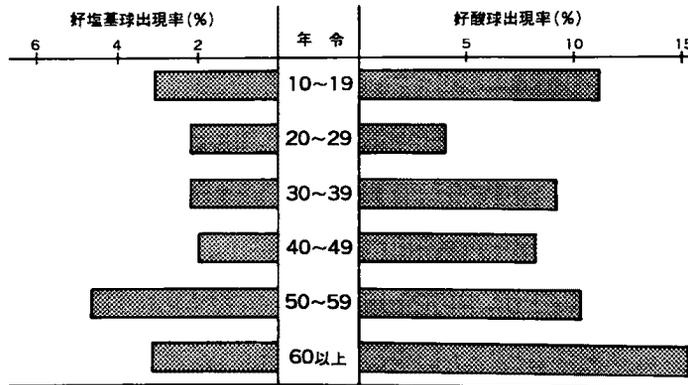


図4. 年齢別による Skin Vesicle への好塩基球・好酸球の出現

酸球の出現率は10.2%であった。一方皮内反応陰性局所の31水疱では、好塩基球は3.4%、好酸球は9.6%であり、他のアレルゲンエキスを比べ *Candida* では陽性・陰性局所ともに好塩基球が高率に出現する傾向が窺われた。*Aspergillus* の64水疱では好塩基球の出現率は2.3%、好酸球は8.9%であり、そのうち皮内反応陽性局所の17水疱では好塩基球は2.8%、好酸球は12.5%であり、陰性局所の47水疱では好塩基球は2.1%、好酸球は7.6%であった。*Alternaria* の54水疱では好塩基球の出現率は平均2.9%、好酸球は11.3%であり、そのうち皮内反応陽性局所の14水疱では好塩基球は3.0%、好酸球は6.1%で、陰性局所の40水疱では好塩基球は2.9%、好酸球は13.6%の出現率であった。*Japanese Cedar* の19水疱では好塩基球の出現率は2.0%、好酸球は3.4%であり、そのうち皮内反応陽性局所の4水疱では好塩基球は2.0%、好酸球は4.3%であり、陰性局所の15水疱では好塩基球は2.0%、好酸球は3.1%であった。

抗ヒトIgEウサギ血清による皮内反応は、16例全例が強陽性を呈し、滲出液への好塩基球の出現率は平均8.2%（1-36%）、好酸球は24.5%（4-86%）であり、各種アレルゲンの皮内反応陽性局所への出現率に比べ両細胞ともかなり高い出現率を示した（ $P < 0.05$ ）。（図5）

第4項 アレルゲンの濃度別による検討

house dust アレルゲンエキスの皮内反応が陽性で、しかも皮内反応閾値が $\times 10^3$ である気管支喘息患者7例に、house dust の 10^1 - 10^5 倍稀釈液での皮内反応を実施し、好塩基球・好酸球の出現率を各濃度につ

いて検討した結果、好塩基球の出現率は 10^1 倍稀釈液の局所では平均9.0%、 10^2 倍稀釈液では6.1%、 10^3 倍稀釈液では2.5%、 10^4 倍稀釈液では1.9%、 10^5 倍稀釈液では1.5%であり、未処置皮膚では1.1%であった。すなわち皮内反応閾値濃度とそれ以下の濃度では出現率に有意の差を認め（ $P < 0.02$ ）、閾値濃度以上ではアレルゲンエキ스가高濃度になるに従って著明に高い出現率を示した。好酸球の出現率は 10^1 倍稀釈液では平均11.7%、 10^2 倍稀釈液では8.4%、 10^3 倍稀釈液では7.6%、 10^4 倍稀釈液では5.2%、 10^5 倍稀釈液では5.0%であり、未処置皮膚では4.8%と、好塩基球と同様に皮内反応閾値前後の濃度で、その出現率に若干の差が認められ（ $P < 0.2$ ）、閾値以上の濃度では好塩基球ほどではないが高濃度になるに従って高い出現率に出現する傾向が示された。（図6）

Candida アレルゲンエキスの皮内反応が陽性で、しかも皮内反応閾値が $\times 10^4$ である気管支喘息患者7例に 10^3 - 10^6 倍稀釈液で皮内反応を実施し、同様の検討を行なった結果、好塩基球の出現率は 10^3 倍稀釈液では平均7.5%、 10^4 倍稀釈液では4.1%、 10^5 倍稀釈液では2.7%、 10^6 倍稀釈液では1.5%であり、未処置皮膚では1.3%と、皮内反応閾値の濃度以上では濃度の上昇に伴って好塩基球が高率に出現する傾向であったが、閾値前後の濃度では有意の差はみられなかった（ $P < 0.4$ ）。好酸球の出現率は 10^3 倍稀釈液では平均13.9%、 10^4 倍稀釈液では10.3%、 10^5 倍稀釈液では6.6%、 10^6 倍稀釈液では5.3%で、未処置皮膚では5.0%であり、皮内反応閾値前後の濃度ではその出現率にある程度の差が認められた（ $P < 0.1$ ）。

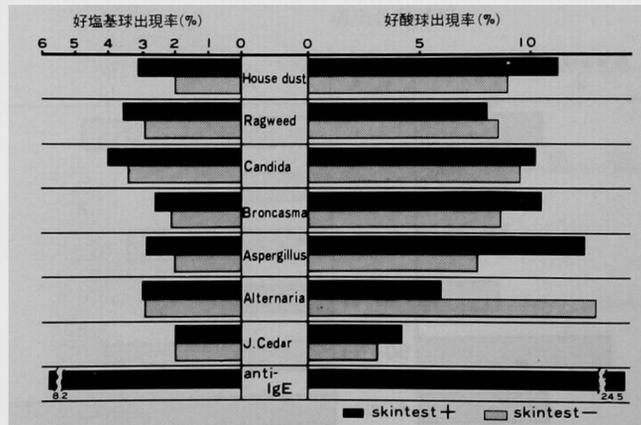


図5. 各種アレルゲンによる皮膚反応局所の Skin Vesicle への好塩基球・好酸球の出現

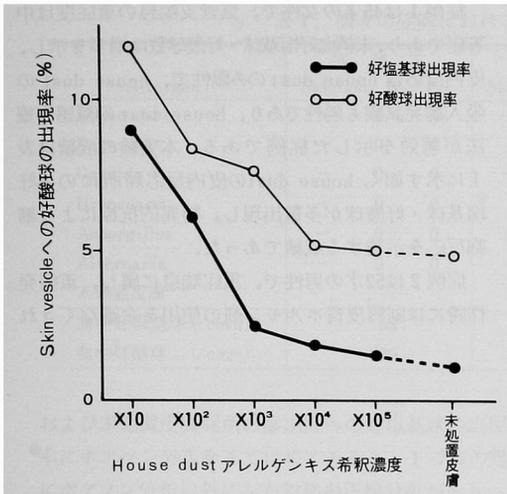


図6. House dust アレルゲンエキスの濃度別による好塩基球・好酸球の出現

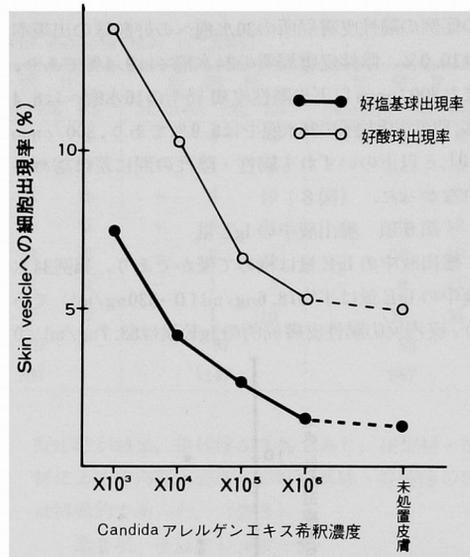


図7. Candida アレルゲンエキスの濃度別による好塩基球・好酸球の出現

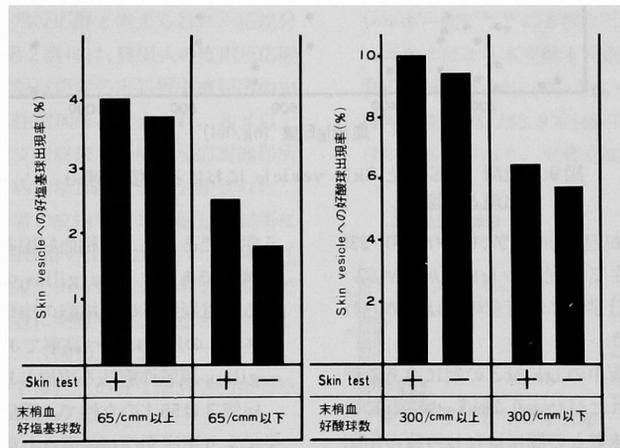


図8. Skin Vesicle における好塩基球・好酸球の出現と血中好塩基球・好酸球との関係

(図7)

第5項 出現細胞の血中レベルとの比較

96例の末梢血好塩基球・好酸球数と、それぞれの症例の皮内反応局所への両細胞の出現率との間には、全般的には相関関係は認められなかった。しかし末梢血好塩基球数が発作閾値¹⁵⁾である65/cmm以上の57例と、それ以下の39例に分けて検討すると、65/cmm以上では皮内反応局所への好塩基球の出現率は平均3.9%、65/cmm以下では2.3%であり、65/cmm以上の症例において高率に出現する傾向が認められた(P<0.05)。さらに65/cmm以上の症例における、

皮内反応陽性局所の32水疱への好塩基球の出現率は4.0%、陰性局所の25水疱では3.8%であり、陽性・陰性の間に有意の差はみられなかったが、65/cmm以下の39例では皮内反応陽性局所の18水疱では2.7%、陰性局所の21水疱では1.9%であり、陽性局所では陰性局所に較べて有意に高い出現率を認めた(P<0.05)。

末梢血好酸球数が300/cmm以上の54例とそれ以下の42例で好酸球の出現率を検討すると、300/cmm以上では皮内反応局所への好酸球の出現率は平均9.7%、以下では6.1%と、300/cmm以上の症例でやや高い出現率が認められた(P<0.1)。しかし300/cmm以上

の症例の陽性皮膚局所の30水疱への好酸球の出現率は10.0%, 陰性皮膚局所の24水疱では9.4%であり, また300/cmm以下の陽性皮膚局所の16水疱へは6.4%, 陰性皮膚局所の26水疱では5.9%であり, 300/cmm以上と以下のいずれも陽性・陰性の間に差は認められなかった。(図8)

第6項 滲出液中のIgE量

滲出液中のIgE量は極めて僅かであり, 14例34水疱中のIgE量は平均78.6ng/ml(0-330ng/ml)であり, 皮内反応陽性皮膚局所のIgE量は83.7ng/ml(0

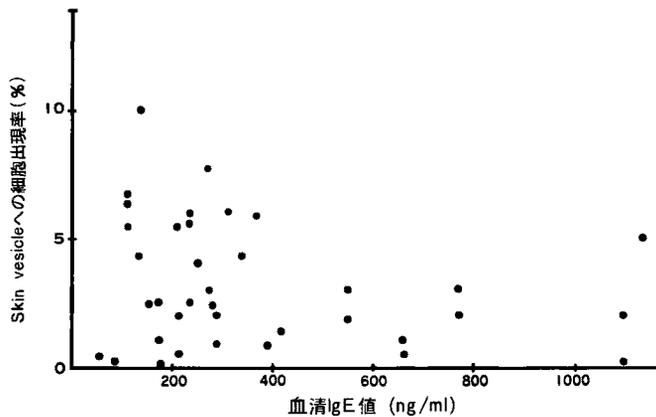


図9. 血清 1 gE 値と Skin vesicle における好塩基球の出現との関係

-225ng/ml)で, 陰性皮膚局所は57.0ng/ml(0-330ng/ml)であり, 陽性皮膚局所のIgE量がやや高い傾向を認めたが, 推計学的には有意の差は認められなかった。(P<0.8).

血清IgE量と滲出液中のIgE量との間にはある程度の相関傾向が窺われたが($\gamma=0.751$), 血清IgE量と滲出液中の好塩基球数との間にはむしろ負の相関傾向が認められ($\gamma=-0.211$), 血清IgE量の高い場合には反応局所である滲出液中における好塩基球数はむしろ低い傾向を示した。(図9)

第7項 アレルゲン検索法としての本実験の意義について

アレルゲンの検索における本実験の意義を検討したところ, 一般的にはこれらの細胞出現の頻度からアレルゲンを確定あるいは推察することが困難な場合もあるが, 個々の症例についてみると, 即時型陽性反応に一致して好塩基球あるいは好酸球が高率に出現することがしばしばみられ, アレルゲン検索上参考になり得ると考えられた。

つぎに代表的な症例について検討する。

症例1は45才の女性で, 気管支喘息の重症度は中等症であり, 末梢血好塩基球・好酸球数は増多を示し, 皮内反応はhouse dustのみ陽性で, house dustの吸入誘発試験も陽性であり, house dustの減感作療法が著効を示した症例である。本実験の成績は表1に示す如く, house dustの皮内反応局所への好塩基球・好酸球が多数出現し, 特異的抗原による細胞反応を示唆する成績であった。

症例2は52才の男性で, 重症喘息に属し, 重症発作時には副腎皮質ホルモン剤の使用を余儀なくされ

る症例であった。末梢血好塩基球および好酸球増多が著明であり, Aspergillusの皮内反応が陽性を呈する皮膚局所への両細胞の出現率は, 他のアレルゲンエキスの局所に較べ高率であった。本症例もAspergillus減感作療法を実施し経過は良好である。

症例3は56才の女性で, 重症喘息であり, 気道感染により重症発作が誘発され間歇的に副腎皮質ホルモン剤を必要とする症例であった。皮内反応ではCandida, Broncasmaが陽性で, その局所への両細胞の出現は他のアレルゲンの局所に較べて高率であった。

症例4は33才の男性で, 皮内反応はhouse dustおよびBroncasmaに陽性であるが, 好塩基球・好酸球の出現は全てのアレルゲンの局所で高率であり, アレルゲンの検索には不適な症例であった。(表1)

第8項 好塩基球出現頻度の推計学的検討

滲出液への好塩基球の出現頻度は低い症例が多く, また分布が広範囲にわたっている関係上, これらの出現状況を推計学的に検討した。すなわち健康人および気管支喘息患者の皮内反応陽性・陰性皮膚局所,

表1. 個々の症例における Skin vesicle test (代表例)

Allergen	症例 I			症例 II			症例 III			症例 IV			
	Skintest	Ba.	Eo.	Skintest	Ba.	Eo.	Skintest	Ba.	Eo.	Skintest	Ba.	Eo.	
House dust	+	4	5	-	1	4	-	0	3	+	9	6	
Ragweed	-	0	0	-	4	3	-	1	3	-	11	9	
Candida	-	0	0	-	1	15	+	9	10	-	5	22	
Broncasma	-	0	0		6	12	+	5	11	+	9	12	
Aspergillus	-	0	0	+	19	36	-	3	3	-	10	20	
Alternaria	-	0	0	-	1	4	-	1	3	-	8	31	
未処置皮膚					1	5		1	10		10	38	
血中好塩基球 (/cmm)		53			107			87			53		
血中好酸球 (/cmm)		520			697			1147			367		

および未処置皮膚局所の滲出液への好塩基球の出現率にポアソン分布をあてはめてみると、1-7%の間にポアソン分布以外に左右対称の正規分布があり、さらに8%以上でもう1つの分布が存在していた。そしてポアソン分布を示す0-2%の間の第1群には、健康人の未処置皮膚と皮内反応陰性局所の出現率が含まれ、この群は正常反応群と考えられた。正規分布を示す3-7%の第2群には、健康人の皮内反応陽性局所および気管支喘息患者の未処置皮膚局所の出現率が含まれ、反応性増加群と考えられ、8%以上の第3群には、気管支喘息患者の皮内反応実施局所の出現率が含まれ、病的増加群として分類された。従って気管支喘息患者で皮内反応を実施した局所には有意の高い病的増加群の出現がみられ、特に陽性局所にこの傾向が明瞭であった。また未処置皮膚でも健康人より喘息患者に明瞭な増加の認められたことも特徴的であった。(図10, 表2)

一方好酸球については、この様な推計学的に有意な分布の傾向は認められなかった。

第2節 花梨材・紫檀材喘息およびそばアレルギー症例における好塩基球・好酸球の出現

第1項 花梨材・檀材喘息

花梨材・紫檀材のおがくずに起因し、教室の木村ら¹⁰⁾によって血清中に特異的なレアギン抗体が証明された職業性吸入性喘息症例に、花梨材・紫檀材のアレルゲンエキスの皮内反応を実施し、その局所に本実験を行なったところ、まず花梨材による皮内反応局所の好塩基球の出現率は4%、好酸球は10%であり、好中球は72%、単核球は14%であった。紫檀材による細胞出現率は好塩基球が2%、好酸球が7%、好中球が73%、単核球が18%であった。同症例の未処置皮膚局所では好塩基球が1%、好酸球が5%、

好中球が91%、単核球が3%であり、花梨材・紫檀材による皮内反応局所への好塩基球・好酸球の出現は特異的であった。(表3)

第2項 そばアレルギー症

そば粉に起因してアレルギー-症状を呈し、血清中にそば粉に対するレアギン抗体が証明されるそばアレルギー症^{11) 17)}の6例について、そば粉アレルゲンエキスによる本実験を実施すると、好塩基球の出現率は平均3.9% (0-7%)、好酸球は8.3% (4-14%)、好中球は63.9% (48-72%)、単核球は23.9% (15-40%)であり、気管支喘息患者の各種アレルギー

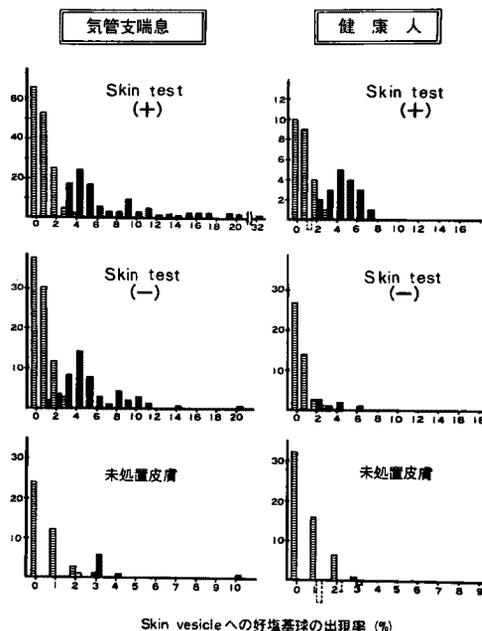


図10. Skin vesicle への好塩基球の出現の統計処理

表2. 統計処理によるSkin Vesicle への好塩基球の出現の分類

		第 I 群 (2%以下)	第 II 群 (3~7%)	第 III 群 (8%以上)
気管支喘息	Skin test	+	●	●
		-	●	●
	未処置皮膚	●	●	
健康人	Skin test	+	●	●
		-	●	▲
	未処置皮膚	●		

表3. 花梨材・柴檀材アレルギーエキスによる皮内反応局所のSkin Vesicle への細胞出現率(%)

Skin test	好塩基球	好酸球	好中球	単核球
花梨材	4	10	72	14
柴檀材	2	7	73	18
未処置皮膚	1	5	91	3

いるかを追求する目的で、気管支喘息患者の皮膚反応局所にCantharidin発泡膏を貼布しその滲出液中の細胞について検討した結果、第1編で述べた健康人や気管支喘息患者の未処置皮膚局所に比べ、両細胞とも推計学的に有意に高い出現率を認めた。この即時型皮膚反応局所に両細胞が出現する現象を解析

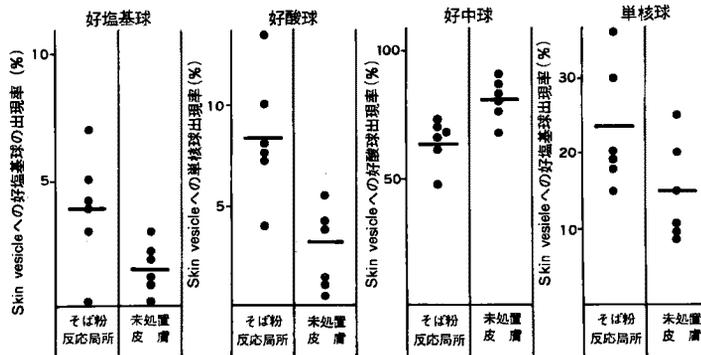


図11. そばアレルギー症におけるSkin Vesicle への細胞出現

ンエキスの皮内反応局所と同様に好塩基球が高率に出現した。一方未処置皮膚局所への好塩基球の出現率は1.5% (0-3%), 好酸球は3.3% (1-6%), 好中球は80.4% (68-90%), 単核球は14.8% (9-25%)と、一般の喘息患者の未処置皮膚局所における細胞組成とほぼ一致した成績であった。(図11)

第4章 総括ならびに考案

特異抗原による即時型アレルギー反応局所において、好塩基球あるいは好酸球がどのように関与して

する場合、以下の4つの要因に分けて考えることができる。すなわち(1). 抗原側の因子, (2). 好塩基球および好酸球自体の因子, (3). 反応局所での血管側の因子, (4). Chemotactic factor などであり、アレルギー反応の過程においてこれらの因子が有機的に協調し、生体側に有利となる条件を形成するものと考えられる。

第1の抗原側の問題については、各種アレルギーの皮内反応陽性皮膚局所特に抗ヒトIgE血清あるいはレアギン抗体の証明されている花梨材・柴檀材類

息, そばアレルギー症例における特異抗原による皮内反応局所に, 好塩基球・好酸球が高率に出現することが本編の成績で明らかにされた。石坂ら¹³⁾ 14) は, 好塩基球がIgEのtarget cellであることを証明し即時型反応と好塩基球の関連を明らかにし, 一方アトピー素因を有する患者の皮膚に抗ヒトIgE血清を滴下すると, その局所に好酸球とともに好塩基球が集積することをSkin window techniqueを用いて証明した報告¹⁵⁾にもみられる如く, IgEにmediateされる反応を惹起するような特異的な抗原は, 好塩基球・好酸球を直接的にattractする可能性が考えられる。また特異的IgE抗体が好塩基球とFc receptorの部分で付着し, そのIgE抗体のFab部分に特異的な抗原が結合すると, これらの細胞からヒスタミン, キニン, SRS-A および ECF-A (Eosinophilic chemotactic factor of anaphylaxis)などのchemical mediatorが放出され, 各種細胞をattractすることも考えられる。しかし最近では即時型反応はIgE抗体ばかりでなく, IgGに属するshort term sensitizing homocytotropic IgGの関与の可能性についても報告¹⁹⁾ 20)されており, 今後の研究課題と考えられる。またCandidaとhouse dustの皮内反応においてアレルギーエキスを各段階の濃度で検討した結果, 皮内反応閾値前後の濃度での出現率はhouse dustでは推計学的にも有意の差が認められ, 抗原特異性を示唆する成績であった。Candidaについては閾値以下に凝陽性反応が多く含まれており, かつ即時型以外の皮膚反応の関与もあり複雑な因子を含んだ抗原であると考えられた。また皮内反応における濃度が上昇するほど両細胞の出現率は高くなり, 抗原特異性に加えて抗原量すなわち反応の強さにも影響されうものと考えられた。

第2の好塩基球および好酸球自体の因子については, 血中好塩基球が65/cmm以下の場合には, これらの細胞は陽性と陰性局所で推計学的に有意の差があり, 血中レベルが高くない時には血管外遊出はむしろ抗原の特異性に, より強く影響されうものと考えられた。すなわち気管支喘息患者の好塩基球は健康人に較べて特異的刺激に対して遊走能が亢進していると, 教室の木村ら²¹⁾が報告しているように, 運動能の亢進した好塩基球が陽性皮膚局所に出現するものと考えられた。一方好塩基球・好酸球がある程度, すなわち好塩基球は65/cmm, 好酸球は300/cmm以上に増加している場合には, 陽性・陰性局所の別を問わず水疱中に高率に出現し, 抗原特異性よりも増多

に伴う非特異的な両細胞の遊出が加味されているものと考えられた。また血清IgE量と滲出液中の好塩基球数の間には逆相関が認められ, これは高IgE血清によって好塩基球がreaginic hypersensitivityの著しい結果, 反応局所における脱顆粒の亢進している可能性が考えられた。

好塩基球・好酸球が即時型アレルギー反応局所に出現する目的については, まず好塩基球は肥細胞とともにヒスタミン含有細胞であるとの報告²²⁾ 23) としてまたその後の好塩基球顆粒中の化学物質の分析の結果, ヒスタミン, SRS-Aなどの炎症反応惹起物質が存在することが明らかにされた²⁴⁾ことから, 抗原の浸入に際してその局所に遊出し肥細胞とともにchemical mediatorを放出するものと考えられた。さらに好塩基球顆粒中にヒスタミンとイオン結合して存在するヘパリンは, ヒスタミンに拮抗的に作用すると同時に, レアギン型アレルギー反応を抑制する現象²⁵⁾も認められており, これらの事実から, 更に好塩基球がアレルギー反応を含む炎症の修復に対しても重要な役割を演ずることが推察された。他方好酸球は, その顆粒中に含まれるarylsulfataseがSRS-Aに拮抗しアレルギー反応の修復に関与しているとの報告²⁶⁾や, immune complexの貪食能に関与するとの報告²⁷⁾ 28) 30) 31)にみられる如く, 好塩基球とともにアレルギー反応の修復を第一義とする血液細胞であると考えられた。

第3に血管側の因子であるが, 第1編で述べた如く, 健康人に較べ気管支喘息患者では血管の透過性が亢進し易く, 血液細胞の遊出を容易ならしめている可能性がある。そして抗原が特異的であればchemical mediatorの遊離も著明となり, 血管の透過性はさらに亢進するものと考えられた。

第4のChemotactic factorについては, 好酸球では詳細な検討がなされており, 抗原抗体反応あるいは変性グロブリンなどから生ずる血清因子, すなわちanaphylatoxin³²⁾と補体の相与作用, ヒト肺組織の肥細胞から遊離されると考えられるECF-A³³⁾好中球から遊離される物質と補体の相与作用, リンパ球の上清などが証明されている。一方好塩基球については特異抗原, activated lymphocyte (Tcell由来), あるいはKayら³⁴⁾により検討された肺組織の抽出液, リンパ球の上清, カリクレイン, 補体第5成分などが考えられているが, そのいずれも好塩基球をattractするもの, 特異的なものとは言い難いようであり今だ未知の物質である。

以上の如き各種の因子に基づき、好塩基球・好酸球がアレルギー現象の発症および成立過程に重要な役割を担っていることが推察された。

次に本実験を臨床的に応用する観点から検討を加えた結果、皮内反応の陽性・陰性局所での好塩基球・好酸球の出現率は、全症例を総括すると有意の差は認め難いものの、個々の症例について観察すると、両細胞の高率出現と皮内反応陽性との間に関連のみられる場合が多く、アレルギー検索における好塩基球・好酸球の細胞反応の有用性を示唆する成績と考えられた。また好塩基球の出現率を推計学的に処理することにより正常反応群、反応性増加群、および病的増加群に分類することができ、この分類に従って個々の症例および個々のアレルギーでの好塩基球の出現率を検討することは、病態の把握ならびにアレルギーの推察をする上で参考になりうると考えられ、本実験は今後さらに各方面への臨床的応用が可能であると考えられた。なお本試験は皮内反応実施24時間後に判定するので、この間において即時型の他、アルサス型ないし中間型、あるいは遅延型反応の存在する場合はこれらの反応によっても影響を受ける可能性があり、この点については第3編で検討を加えた。

第5章 結 語

気管支喘息患者134例における、各種アレルギーによる即時型皮膚反応局所にCantharidin発泡膏を貼布して、その滲出液に出現する細胞について好塩基球および好酸球を中心に検討し以下の結論を得た。

- 1) 滲出液への細胞数は未処置皮膚に較べ皮膚反応陽性・陰性局所ともに高率に出現した。
- 2) 好塩基球・好酸球は未処置皮膚に較べ皮膚反応局所で高率に出現し、陽性皮膚局所にやや高い出現

傾向が認められたが、陽性・陰性間では有意の差は認め難かった。

- 3) アレルゲン別では、好塩基球はhouse dustでは一般に出現率が低く、Candidaでやや高い傾向が認められた。好酸球は好塩基球ほど明瞭な変動を示さなかったが、好塩基球とある程度同様の傾向を示した。
- 4) house dustの抗原濃度別による好塩基球・好酸球の出現率は皮内反応閾値前後の濃度で有意の差を認め、抗原濃度が上昇するに従って両細胞の出現も高率であった。Candidaでも同様の傾向であったが、皮内反応閾値前後の濃度では有意差は認め難かった。
- 5) 血中好塩基球・好酸球のレベルと両細胞の出現率の関係は、好塩基球では発作閾値65/cmmを境に閾値以上では以下に較べ高い出現率を示し、陽性・陰性間での出現率は閾値以下の症例で有意の差を認めた。好酸球についても同様の傾向であったが、陽性・陰性間ではその出現率に差を認めなかった。
- 6) 滲出液中のIgE量は極めて低値を示し、血清IgE量と滲出液中の好塩基球数との間には負の相関傾向が窺われた。
- 7) 花梨材・柴檀材喘息およびそばアレルギー症症例の、特異抗原による皮内反応局所には好塩基球・好酸球が高率に出現した。
- 8) 本実験によるアレルギー検索の意義については、皮膚反応の陽性局所に両細胞のいずれかが高率に出現することが多く、アレルギーの検索上有用であると考えられた。

(稿を終るにあたり、御指導御校閲を賜った恩師木村郁郎教授に深甚の謝意を表するとともに、終始御懇篤なる御指導を賜った谷崎勝朗講師に深謝します。)

文 献

- 1) Ehrlich, P.: *Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und klinik des Blutes*, Hirschwand, Berlin, 1891.
- 2) Moloney, W. C. and Lange, R. D.: Cytologic and biochemical studies on the granulocytes in early leukemia among atomic bomb survivors, *Texas Reports Biol. & Med.*, 12: 887, 1954.
- 3) 朝長正允: 原爆被爆者血液像, *白血会誌*, 20: 176, 1957.
- 4) 谷崎勝朗: 好塩基球に関する研究, 第1編 好塩基球および好酸球の同時直接算定法の考案とその臨床的評価, *岡山医学会雑誌*, 85: 189, 昭48.

- 5) 平木潔, 大藤真, 柴田完, 松木茂, 佐藤兵衛, 妹尾左知丸, 神田三郎: 極めて稀有なる急性好塩基球性白血病の1例(特に好塩基球の提唱), 日血会誌, **19**: 159, 昭31.
- 6) Inagaki, S.: The relationship between the level of circulating basophil leucocytes and thyroid function, *Acta Endocrinol.*, **26**: 477, 1957.
- 7) 鳥飼龍生, 稲垣智, 小黒昌夫, 熊岡爽一, 大井政栄, 石浜玲子, 小出昭: 流血中好塩基球に関する臨床的研究, 日内会誌, **45**: 433, 1956.
- 8) Schlecht, H.: Über den Einfluss von serum-injection auf die Eosinophilen und Mastzellen des menschlichen und tierischen Blutes. *Münch. Med. Wschr.*, **57**: 767, 1910.
- 9) 木村郁郎, 守谷欣明, 西崎良知, 谷崎勝朗: 気管支喘息における好塩基球の臨床的意義, アレルギー-17: 558, 1968.
- 10) 木村郁郎, 守谷欣明, 谷崎勝朗, 高橋清, 上田暢男 斉藤勝剛, 合田吉徳: 花梨材に起因する職業性喘息1例—I型反応と好塩基球の反応性—I, アレルギー投稿中.
- 11) 木村郁郎, 守谷欣明, 谷崎勝朗, 佐藤周一, 高橋清, 上田暢男, 斉藤勝剛: そばアレルギー症の臨床ならびに好塩基球の反応性に関する研究, アレルギー投稿中.
- 12) 木村郁郎, 守谷欣明, 谷崎勝朗, 斉藤勝剛: レアギン型アレルギー(ホヤ喘息)における好塩基球の動態に関する研究, アレルギー, **20**: 596, 1971.
- 13) Ishizaka, K., Tomioka, H. and Ishizaka, T.: Mechanisms of passive sensitization, I. Presence of IgE and IgG molecules on human leucocytes. *J. Immun.*, **105**: 1459, 1970.
- 14) Ishizaka, T., Tomioka, H. and Ishizaka, K.: Degranulation of human basophil leucocytes by anti-IgE antibody, *J. Immun.*, **106**: 705, 1971.
- 15) 木村郁郎, 谷崎勝朗: 気管支喘息における好塩基球の変動と発作閾値について—ステロイドホルモン投与時の変動を含めて, —, アレルギー, **19**: 605, 1970.
- 16) Smith, H. L.: Buckwheat-Poisoning-with Report of a Case in Man., *Arch. Int. Med.*, **3**, 350 1909.
- 17) 中村晋, 山口道也, 大石光雄, 葉山隆: そばアレルギー症の研究—第1報, そばアレルギー症の症例について—, アレルギー, **23**: 548, 1974.
- 18) 奥田稔, 金善坤: 好酸球増多とアレルギー, アレルギー, **20**: 365, 1971.
- 19) Parish, W. E.: Eosinophilia. I. Eosinophilia in guinea pigs mediated by passive anaphylaxis and by antigen-antibody complexes containing homologous IgG1a and IgG1b, *Immunology*, **22**: 1087, 1972.
- 20) Parish, W. E.: Eosinophilia. II. Cutaneous eosinophilia in guinea pigs mediated by passive anaphylaxis with IgG1 or reagin and antigen-antibody complexes: its relation to neutrophils and to mast cells, *Immunology*, **23**: 19, 1972.
- 21) 木村郁郎, 谷崎勝朗, 佐藤周一, 高橋清, 上田暢男, 斉藤勝剛: アトピー型気管支喘息と好塩基球一位相差顕微鏡と微分干渉顕微鏡所見—臨床免疫, **6**: 1039, 昭49.
- 22) Graham, H. T., Lowry, O. T., Wheelright, F., Lenz, M. A. and Parish, H. H. gr.: Distribution of histamine among leucocytes and platelets. *Blood*, **10**: 467, 1955.
- 23) Valentine, W. N., Lawrence, J. S., Pearch, M. L. and Beck, W. S.: The relationship of the basophil to blood histamine in man. *Blood*, **10**: 154, 1955.
- 24) Ackerman, G. A.: Cytochemical properties of the blood basophilic granulocyte. *Ann. New York acad. Sci.*, **103**: 376, 1963.
- 25) 木村郁郎, 守谷欣明, 谷崎勝朗, 高橋清, 斉藤勝剛, 上田暢男, 小野波津子: 気管支喘息における heparin 吸入療法およびその作用機序について. アレルギー, **21**: 489, 1972.
- 26) Wasserman, S. I., Goetzl, E. J. and Austen, K. F.: Inactivation of slow reacting substance of anaphylaxis by human eosinophil arylsulfatase, *J. Immun.*, **114**: 645, 1975.

- 27) Speirs, R. S. and Speirs, E. E.: Cellular localization of radioactive antigen in immunized and nonimmunized mice. *J. Immun.*, **90** : 561, 1963.
- 28) Sabesin, S. M.: A function of the eosinophil: Phagocytosis of antigen-antibody complexes. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **112** : 667, 1963.
- 29) Litt, M.: Studies in experimental eosinophilia VI. uptake of immune complexes by eosinophils. *J. Cell Biol.*, **23** : 355, 1964.
- 30) Connell, J. T.: Morphological changes in eosinophils in allergic disease. *J. Allergy*, **41** : 1, 1968.
- 31) 奥田稔, 関根啓一, 石川哮, 高柳長子, 宮下久夫, 藤田洋祐, 島田哲男, 浅野佳徳, 神田敬, 清水天, 戸川清, 今野昭義, 高橋柳子: 鼻アレルギーの発生機序をめぐって. *アレルギー*, **18** : 653, 1969.
- 32) Wissler, J. H., Stecher, V. J. and Sorkin, E.: Biochemistry and biology of a leucotactic binary serum peptide system related to anaphylatoxin. *Int. Arch. Allergy*, **42** : 722, 1972.
- 33) kay, A. B. and Austen, K. F.: The IgE-mediated release of an eosinophil leucocyte chemotactic factor from human lung. *J. Immun.*, **107** : 899, 1971.
- 34) kay, A. B. and Austen, K. F.: Chemotaxis of human basophil leucocytes. *Clin. Exp. Immun.*, **11** : 557, 1972.

**Studies on the migration of basophilic leucocytes
at the sites of allergic reactions
Part II. Appearance of basophilic leucocytes at the sites
of immediate-type skin reactions
by
Kiyoshi TAKAHASHI**

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. Ikuro Kimura)

Vesicular exudate was produced by the application of Unguentum Vesicans on the skin which was treated with various allergenic extracts. The exudate was then examined for the presence of basophils and eosinophils in 134 patients with bronchial asthma. The results were as follows.

- 1) Larger numbers of total white cells in the vesicle were seen at the sites of the skin test than at the untreated skin sites.
- 2) A slightly larger number of basophils and eosinophils was found in the vesicular fluid at the sites of skin, which demonstrated a positive immediate-type reaction, than in the sites of negative to an allergen.
- 3) Basophils appeared in relatively higher rate in the fluid of positive reaction to candida or ragweed than to house dust. A tendency of eosinophil migration into such vesicular lesions was about the same as basophil migration, although statistically not significant.
- 4) Basophils and eosinophils in the vesicular fluid with positive reaction using higher concentration of candida or house dust extract showed more increase than using lower concentration. It was found that both cells increased clearly around the concentration of house dust at the end point of the skin.
- 5) There was a relationship between basophil numbers in peripheral blood and those in the skin vesicles. In the cases with basophils in peripheral blood more than 65/cmm, basophil migration at the sites of skin lesions showed clear increase compared with the cases less than 65/cmm. Similar tendency was also found in eosinophils.

A negative correlation between serum IgE level and intravesicular appearance rate of basophils was observed.

- 6) Among the patients with occupational asthma induced by inhalation of timber dust of Chinese quince or Rosewood and by inhalation of Buckwheat, basophils and eosinophils appeared in large numbers at the sites of a positive immediate skin reaction to the special allergen.
- 7) This study demonstrated that basophils as well as eosinophils can easily migrate from the blood vessels into extravascular tissues at sites of allergic reactions, especially in reaginic hypersensitivity. Both basophils and eosinophils or either cell alone appeared in large numbers at sites of positive immediate reactions if allergens were specific in individual cases.

The skin vesicle technique described above may be of a great use for detecting allergens and evaluating allergic disease states.