

原 著

ブドウ球菌による白血球ヒスタミン遊離反応について

東京女子医科大学 小児科学教室 (主任: 福山幸夫教授)
東京女子医科大学 第二病院小児科 (部長: 草川三治教授)小^コ泉^{イズミ}眞^マ理^リ子^コ

(受付 昭和63年6月20日)

Histamine Release from Human Leukocytes after Challenge with *Staphylococcus aureus***Mariko KOIZUMI**Department of Pediatrics (Director: Prof. Yukio FUKUYAMA)
Tokyo Women's Medical College,
Department of Pediatrics (Director: Prof. Sanji KUSAKAWA)
Tokyo Women's Medical College Daini Hospital

Histamine release from human leukocytes following incubation with *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* phage lysate (SPL), and solubilized cell wall protein (SCWP), and the effect of *Staphylococcus aureus* on hyaluronidase activity were studied.

The following results were obtained.

1. In normal persons, patients with bronchial asthma and patients with hyper IgE syndrome, histamine release from human leukocytes was found after incubation with *Staphylococcus aureus*.
2. The level of histamine release from human leukocytes after incubation with *Staphylococcus aureus* in patients with hyper IgE syndrome was higher compared to the others. Histamine release from leukocytes was specifically found in the same patients after incubation with SCWP.
3. Histamine release from human leukocytes after incubation with *Staphylococcus aureus* was suppressed with the addition of carbohydrate.
4. Hyaluronidase activity from *Staphylococcus aureus* was dependent on its concentration.

These results suggest the following regarding the mechanism of histamine release after incubation with *Staphylococcus aureus*.

1. An immunological mechanism is present whereby *Staphylococcus aureus*, SPL, and SCWP release histamine from leukocytes via the action of IgE.
2. A non-immunological mechanism is present whereby a substance such as lectin releases histamine from leukocytes by a bridging of IgE Fc receptors.
3. *Staphylococcus aureus* contains a substance which directly increases activity of hyaluronidase.

In summary, bacteria-induced histamine release from leukocytes may play a role in the pathogenesis of bronchial asthma due to infection.

緒 言

临床上, 感染による気管支喘息(以下喘息と略)の発症および発作の増悪は, しばしば経験する問題である。喘息の発症機序には, Coombs & Gell によって分類されたアレルギー反応の4つの型のうちI型によるものが多く, 研究も進んでいるが,

いわゆる感染型喘息の発症機序についても, I型アレルギー反応の面からの研究が多い。

起因微生物がI型アレルギーのどの部位に関与しているかという報告をみると, 起因アレルゲンとしての役割が推測されるものが多い。常在菌である *Neisseria catarrhalis*¹⁾や *H. influenzae*,

Streptococcus²⁾によって吸入誘発試験が陽性となり、そのなかの一部の患者の血清にはIgE抗体が証明されている。また *Candida albicans*³⁾, Influenza virus⁴⁾⁵⁾, Mycoplasma⁶⁾も同様にアレルギー的役割が推測されている。また chemical mediators 遊離に直接作用するものとして、井田ら⁷⁾はウイルス感染時のインターフェロンによる遊離増強を報告している。さらに気道過敏性との関係については、船橋ら⁸⁾はインフルエンザワクチンによる FEV₁の減少を証明している。

II型アレルギー反応に微生物が関与して喘息発作をおこすという報告は少ない。II型アレルギーは細胞膜または同吸着抗原との反応で補体を活性化し、大食細胞を活性化して展開される。吉良⁹⁾は、Myxovirus群に多く含まれる neuraminidase で白血球を処理 (incubation) し、これに自己新鮮血を加えた場合のヒスタミン遊離、ならびに好塩基球脱顆粒現象を証明している。すなわち neuraminidase 処理によって好塩基球表面から neuraminic acid が遊離され、このため好塩基球表面の抗原性が変わり、これに対する自己新鮮血清中の自然抗体 (IgM) と補体が結合し細胞破壊がおこると報告している。

III型アレルギーは抗原過剰の状態 で形成された immunocomplex が補体の関与のもとに組織障害をおこすもので、I型との混合喘息としてみられることが多い。微生物の関与については、抗原として真菌が多く、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 allergic broncho pulmonary aspergillosis がある。

IV型によるアレルギー反応は、抗原によるTリンパ球の活性化から lymphokine が放出され、反応周囲へ単球由来のマクロファージを集合させる。このアレルギー反応は多くの細菌、真菌、ウイルス感染によって誘導されるが、喘息との関連についての報告は少ない。生田ら¹⁰⁾による *Candida* 菌体蛋白成分によるリンパ球産生の histamine releasing factor の放出がみられているのみである。

最終臨床像の発現において、最も重要な chemical mediators の遊離に、起因微生物がどのよう

にかかわりあっているかについての報告は少ない。著者は口腔、鼻咽腔の常在菌の一つでもある *Staphylococcus aureus* (以下 *Staph. aureus* と略) とその構成成分をヒト末梢白血球に添加した場合のヒスタミン遊離率を測定し、その遊離機序について検討した。

方 法

1. 対象

対象は健康成人、hyper IgE 症候群患者、および気管支喘息患児である。健康成人は男7人、女11人の計18人である。Hyper IgE 症候群患者、および気管支喘息患児の年齢別、性別構成は Table 1, 2のごとくである。

2. 試薬

実験に必要な試薬は下記を用いた。

1) Tris buffer: 実際に使用する Tris buffer は、10倍 Tris buffer を使用時に蒸留水にて希釈した (Table 3)。

2) Tris CM buffer (TCM): 実際に使用する TCM は、100倍高濃度 Ca²⁺および Mg²⁺液を使用時に蒸留水にて希釈した (Table 3)。

3) Dextran 溶液: 0.9% NaCl にて Dextran 500を2%に溶解して使用した。溶解後、120°C 1時間オートクレーブにて滅菌した。

4) 除蛋白液 (4.4N HClO₄)。

Table 1 Sex, age and serum IgE level of four patients with the hyper IgE syndrome

Patient	Sex	Age (year)	IgE (IU/ml)
1 M. N.	M	24	34000
2 R. K.	F	10	9100
3 T. Y.	F	8	20000
4 R. T.	M	1	11000

Table 2 Sex and age distribution of bronchial asthma children

Age	Male	Female
0-5	0	1
5-10	2	2
10-15	3	0
Total	5	3

Table 3 Content and dilution of buffer

10×Tris buffer		
1. Trisma	3.75g	} 100ml
2. NaCl	6.95g	
3. KCl	370mg	
4. Distilled water		
100×Ca ²⁺		
1. CaCl ₂ 2H ₂ O	900mg	} 100ml
2. Distilled water		
100×Mg ²⁺		
1. MgCl ₂ 6H ₂ O	2.35g	} 100ml
2. Distilled water		
	Tris	Tris CM
10×Tris	10ml	10ml
100×Ca ²⁺	0ml	1ml
100×Mg ²⁺	0ml	1ml
Distilled water	90ml	88ml
	100ml	100ml

5) *Staph. aureus* およびその構成成分

(1) Zysolbin: (Zymed Laboratories INC 製) fixed and killed Cowan I strain, protein A positive *Staph. aureus*.

(2) Wood 46: (Zymed Laboratories INC 製) fixed and killed Cowan I strain, protein A negative *Staph. aureus*.

(3) *Staph. aureus* phage lysate serotype I, III: (Delmont Laboratories, INC 製) Cowan I strain protein A positive, $1.2 \times 10^8 \sim 1.8 \times 10^8$ colony forming unit/ml に, 100~1000million Staphylococcus bacteriophage plaque forming unit/ml を作用させて作製したもの¹¹⁾である (以下 SPL と略).

(4) Solubilized cell wall protein: protein A 欠損株209PG65より抽出した可溶性膜蛋白質¹²⁾ (以下 SCWP と略, 国立療養所南福岡病院柴田瑠美子先生の御厚意による).

8) Carbohydrate

- (1) N-acetyl-D-glucosamine
- (2) α -methyl-D-mannoside
- (3) D (+) galactose
- (4) D (-) ribose
- (5) α -L-rhamnose

(6) D (+) mannose

(7) D (+) glucose

9) NaCl

10) n-butanol

11) 7.4N NaOH

12) 0.1N HCl

13) n-heptan

14) 4N NaOH

15) 0.1% o-phthalaldehyde (特級 ethanol にて溶解する)

16) 2M citric acid

17) Sodium heparin 1,000単位/ml

18) 3回蒸留水

3. 白血球ヒスタミン遊離反応

白血球ヒスタミン遊離反応は, ヒト白血球浮遊液にアレルゲンを加える直接法で, 富田ら¹³⁾の方法を用いた.

1) ヒト白血球浮遊液の作製

ディスポーザブルシリンジにヘパリン (sodium heparin 1,000単位/ml を採血量10mlにつき0.1 ml) を入れ, 肘静脈から採血し, 良く攪拌した後, Dextran 溶液を血液10ml につき2ml 加え, 再び攪拌して垂直に室温で約30分間放置する. 次に plasma leukocyte 層を押し上げるようにして, プラスチック滅菌小試験管に移し, これを Tris buffer で3回洗浄し, TCM に浮遊させた.

2) ブドウ球菌の溶解

(1) Zysolbin: 原末を5ml の TCM で溶解し, 10mg/ml の Zysolbin を作製する. 超音波破砕器で破砕後, 順次 TCM で希釈し, 1mg/ml, 0.1mg/ml の Zysolbin を作製した.

(2) Wood 46: 原末を5ml の TCM で溶解し, 10mg/ml の Wood 46 を作製した.

(3) SPL: 原末を順次 TCM で希釈し, 2倍・5倍・10倍の SPL の溶液を作製した.

3) Carbohydrate の調製

TCM を用い, それぞれの carbohydrate が20 mg/ml になるように希釈した.

4) SCWP

原末3mg に TCM 1ml を加えたものを原液として, さらに TCM を用いて希釈し, 500倍およ

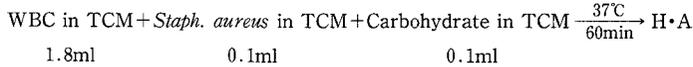


Fig. 1 Procedure of histamine release from leukocytes by *Staph. aureus*

TCM: Tris CM buffer, H·A: Histamine assay

び5,000倍の SCWP を作製した。

5) ブドウ球菌および薬物の添加法

白血球浮遊液1.8ml に、上記のブドウ球菌および薬物を Fig. 1 のごとく添加し、37°C の恒温槽にて、60分間 incubation した。

6) 特異的ヒスタミン遊離率

TCM を用いて作製した白血球浮遊液1.8ml に、TCM で溶解したブドウ球菌液0.1ml と、TCM 0.1ml を加え、2ml とする。これを37°C 60分間 incubate し、ついで約3分間遠心(0°C, 2,000回転/分)して、上清と細胞層に分け、上清には徐蛋白液(4.4N HClO₄) 0.2ml、細胞層には TCM 2ml を入れた後に徐蛋白液0.2ml を加える。つぎに両者を10分間遠心(0°C, 3,000回転/分)し、それぞれの上清部分のヒスタミン量を測定して、次の式にしたがってヒスタミン遊離率を求めた。

ヒスタミン遊離率 (%) =

$$\frac{\text{上清中のヒスタミン量} \times 100}{\text{上清中のヒスタミン量} + \text{細胞層中のヒスタミン量}}$$

また対照として、TCM で作製した白血球遊離液1.8ml に TCM 0.2ml を加えて2ml にし、これを37°C 60分間 incubation した場合の非特異的ヒスタミン遊離率と同様に求め、対照として用いた。

7) Carbohydrate のヒスタミン遊離に対する影響の求め方

該当ブドウ球菌による特異的ヒスタミン遊離に対する carbohydrate の影響を検討するには、carbohydrate を添加した場合と、添加しなかった場合について、各々ヒスタミン遊離率を求めた。

8) ヒスタミンの抽出および測定

Shore¹⁴⁾, Anton¹⁵⁾の方法を参考にした Pruzansky & Patterson¹⁶⁾の方法を用いた (Fig. 2)。4.4 N HClO₄ で徐蛋白した sample 2ml をプラスチックの遠心管に移し、これに NaCl 2g, n-butanol 8 ml, 7.4N NaOH 0.2ml を加えて20秒間攪拌した。次に遠心(1~4°C, 1,500~2,000回転/分)

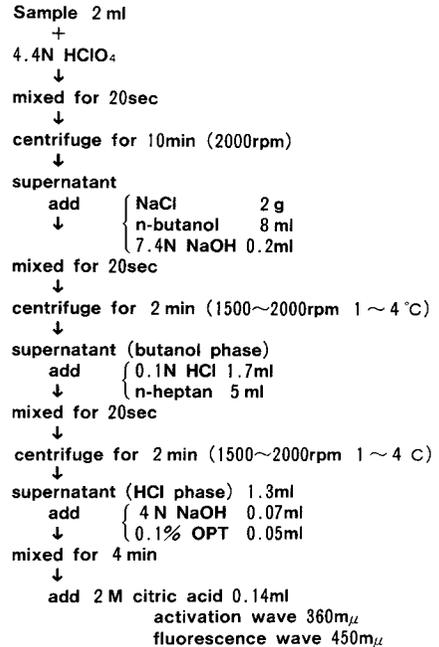


Fig. 2 Method for extract and fluorometric assay of histamine

して塩酸層1.3ml を小試験管に移し、これに4N NaOH 0.07ml を加えたのちに0.1% o-phthalaldehyde (OPA) を加え、正確に4分後に2M citric acid 0.14ml を入れ、蛍光分光光度計(励起波長360m μ , 蛍光波長450m μ) で測定した (Fig. 2)。なおブランクは抽出した buffer の塩酸層1.3ml に4N NaOH 0.07ml 添加後、0.1% OPA 0.05ml と2M citric acid 0.14ml を逆の順序で加えて作製した。

9) 検体の保存

検体の保存はブドウ球菌を加えてヒスタミンを遊離させた後、冷凍保存とし、抽出時に解凍するか、塩酸層まで抽出した検体を冷凍保存し、ヒスタミン測定時に再び解凍して、測定した¹⁷⁾。

10) 検査成績の読み方

ブドウ球菌を添加しなかった場合(対照)の非

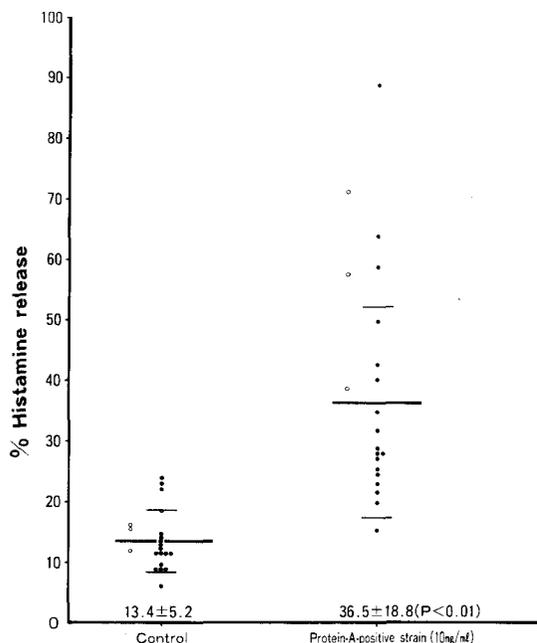


Fig. 3 Histamine release from human leukocytes by protein-A-positive *Staph. aureus* (Zysolbin) (●) Normal individual, (○) Patient with bronchial asthma

特異的な自発性の白血球ヒスタミン遊離は約10%前後で、30%以上のヒスタミン遊離を陽性とした¹⁸⁾。

4) Hyaluronidase 活性化の測定

Hyaluronidase の活性化は Davidson らによる Morgan-Elson 法の変法¹⁹⁾を用い、活性化物質として Zysolbin を0~1mg/ml の濃度に希釈して用いた(徳島文理大学薬学部佐藤利夫先生の御厚意にて測定)。

成 績

1. Zysolbin による白血球ヒスタミン遊離率—Zysolbin 10mg/ml を添加した場合の白血球ヒスタミン遊離率:

Fig. 3のごとく健常人の白血球ヒスタミン遊離率は36.5±18.8%で、ブドウ球菌を添加しない対照に比し、危険率0.01以下で有意に遊離した。また気管支喘息児と健常人では、白血球ヒスタミン遊離においては有意差をみとめなかった。

2. Wood 46による白血球ヒスタミン遊離率

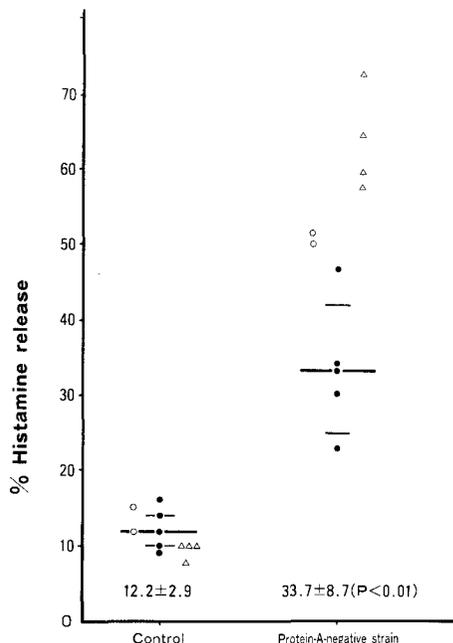


Fig. 4 Histamine release from human leukocytes by protein-A-negative *Staph. aureus* (Wood 46) (●) Normal individual, (○) Patient with bronchial asthma, (△) Patient with hyper IgE syndrome

—Wood 46 10mg/dl を添加した場合の白血球ヒスタミン遊離率:

Fig. 4のごとく健常人の白血球ヒスタミン遊離率は33.7±8.7%で、ブドウ球菌を添加しない対照に比し、危険率0.01以下で有意に遊離した。また hyper IgE 症候群患者4人の白血球ヒスタミン遊離率は63.7±6.9%で、有意に遊離を呈した。

3. SPL による白血球ヒスタミン遊離率—SPL (Cowan I strain, protein A positive, $1.2 \times 10^8 \sim 1.8 \times 10^8$ colony forming unit/ml) を添加した場合の白血球ヒスタミン遊離率:

Fig. 5のごとく健常人では、濃度依存性のヒスタミン遊離がみとめられた。

4. SCWP による白血球ヒスタミン遊離率—Protein A 欠損株209PG65より抽出した可溶性膜蛋白質 SCWP を添加した場合の白血球ヒスタミン遊離率:

Fig. 6のごとく、健常人では21.3%、気管支喘息児では26.1%で、対照とほぼ同様の値を呈した。

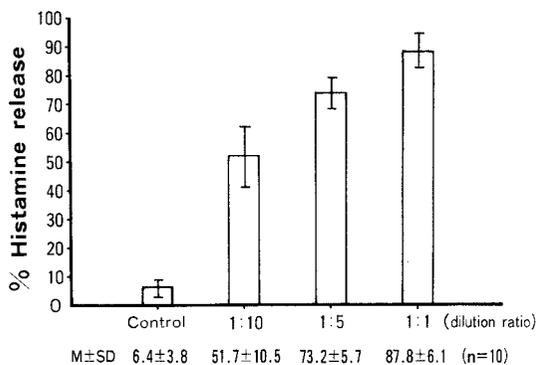


Fig. 5 Histamine release from human leukocytes by SPL

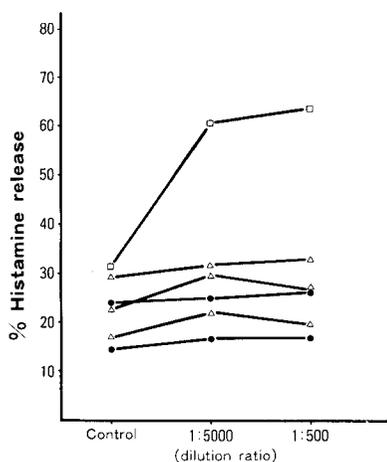


Fig. 6 Histamine release from leukocytes by SCWP
 (●) Normal individual, (△) Patient with bronchial asthma, (□) Patient with hyper IgE syndrome

一方, hyper IgE 症候群患者では, 63.0%の遊離率を呈し, 特異的に遊離していた。

5. Zysolbin および各種 carbohydrate による白血球ヒスタミン遊離率—Zysolbin 10mg/ml およびさらに各種 carbohydrate を添加した場合の白血球ヒスタミン遊離率:

Fig. 7のごとく Zysolbin に D(+)-mannose および D(+)-glucose をそれぞれ 1mg/ml 添加した場合は, 危険率 0.05 以下で有意にヒスタミン遊離率は抑制された。

6. Zysolbin による hyaluronidase の活性化:

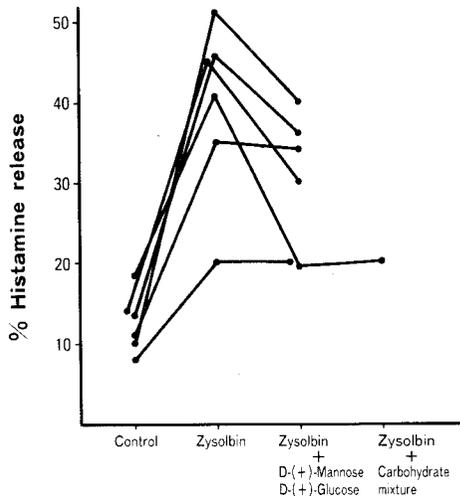


Fig. 7 Effect of carbohydrate on bacterial histamine release

● Normal individual

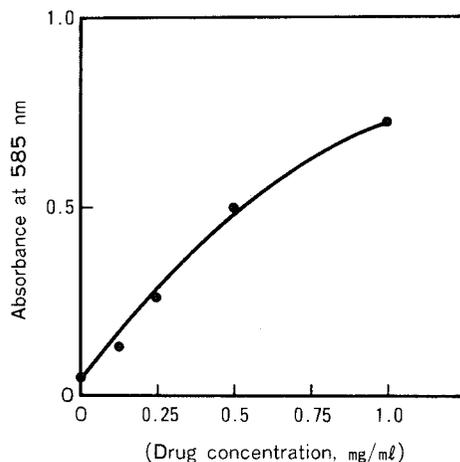


Fig. 8 Effect of hyaluronidase activity on protein-A-positive *Staph. aureus*

Fig. 8のごとく Zysolbin の濃度依存性に hyaluronidase の活性化がみとめられた。

考 察

肥満細胞および好塩基球からの chemical mediators の遊離には, 大別して細胞表面の Fcε レセプターを介する機序と, カルシウムイオンフォア, メリチン, compound 48/80, 合成 ACTH, コデイン, モルヒネなどの存在下に直接肥満細胞が活性化される機序とに分けられる。いずれにし

ても、肥満細胞内へのカルシウムイオンの流入がおこり、chemical mediatorsの遊離へとつながる。

Fcε レセプターを介する場合は、Fcε レセプターは架橋され、それが契機となってカルシウムイオンの流入が始まり、chemical mediatorsの遊離がおこる。Fcε レセプターの架橋には、抗原、抗IgE抗体などのような免疫学的機序に基づくようなものと、IgEのFc領域の炭水化物残基に結合するレクチンのような非免疫学的機序に基づくものがあることが知られている。

上述した *Staph. aureus* による白血球よりのヒスタミン遊離の実験より、*Staph. aureus* が chemical mediators の遊離において、いかなる機序によって関与しているのかを検討した。今回の実験では、1) Zysolbin による白血球ヒスタミン遊離の実験において、健常人、気管支喘息児ともにヒスタミンの遊離がみとめられた。また、carbohydrate を添加することによってヒスタミンの遊離は抑制された。また Zysolbin の濃度依存性に hyaluronidase が活性化された。2) Wood 46 による白血球ヒスタミン遊離の実験において、健常人、気管支喘息児ともにヒスタミンの遊離がみとめられ、hyper IgE 症候群患者では、有意にヒスタミンの遊離は高値を呈した。3) SPL による白血球ヒスタミン遊離の実験において、濃度依存性のヒスタミン遊離がみとめられた。4) SCWP による白血球ヒスタミン遊離の実験において、健常人、気管支喘息児では特異的遊離はみとめられず、hyper IgE 症候群患者には特異的遊離がみとめられた。以上の成績から *Staph. aureus* の白血球よりのヒスタミン遊離について下記のごとき機序があることが考えられた。

1. Protein A の必要性

protein A を有する *Staph. aureus* および protein A の欠損する *Staph. aureus* のどちらにおいても、白血球よりのヒスタミンの遊離はみとめられ、protein A はこの実験方法において、白血球よりのヒスタミン遊離には必ずしも必要ではない。Protein A とヒト白血球よりのヒスタミン遊離に関していくつかの研究がなされている。

Peterson²⁰⁾によると、protein A はヒト白血球表面の IgG を介して、ヒスタミン遊離をおこしており、その反応は白血球の incubation、または buffer による白血球の洗浄によって消失すると報告されている。また Marone ら²¹⁾によれば、従来 protein A は、IgG の Fc portion に結合性があるが、さらに最近 IgG、IgE、IgA の Fab portion との結合が報告されており、彼らは白血球よりのヒスタミン遊離には、Fab portion が重要であり特に IgG の Fab portion を介しているのは事実で、かつ IgE の Fab portion も関係すると示唆している。また Wood 46 による白血球よりのヒスタミン遊離はおこらないとも報告している。これは著者の実験結果と相反するが、Langone²²⁾によれば protein A と IgE との反応は僅かなものと報告されている。著者の実験方法では白血球は Tris buffer によって3回洗浄されており、protein A と IgG との反応による白血球よりのヒスタミン遊離反応は出現していないと思われ、この実験方法では、protein A は白血球よりのヒスタミン遊離に関与していないことが示唆される。

2. IgE 抗体の関与

Wood 46 による白血球よりのヒスタミン遊離は、健常人、気管支喘息児に比べ、hyper IgE 症候群患者において有意に高値を示した。Hyper IgE 症候群患者ではブドウ球菌に対する IgE 抗体をもっていることは知られている。したがって *Staph. aureus* によるヒスタミン遊離には、IgE を介する機構が存在することが示唆された。また SCWP は protein A 欠損株 209PG65 より抽出した蛋白質で、*Staph. aureus* の細胞壁の構造のうち、peptidoglycan, teichoic acid, protein A を除いた蛋白質であり、柴田ら¹¹⁾によって、hyper IgE 症候群患者では、特異的に SCWP に対する IgE 抗体を有していることが報告されている。したがって、SCWP によるヒスタミン遊離反応は IgE を介する Fcε レセプターの架橋によることが示唆された。

3. 非免疫学的な機序

Staph. aureus によるヒスタミン遊離は carbohydrate によって抑制され、その反応態度は con-

canavalin A による好塩基球からのヒスタミン遊離に似ており, *Staph. aureus* の成分中には, con-canavalin A に代表される lectin 様の物質があることが示唆された. Lectin によるヒスタミン遊離に関しては, Jensen ら²³⁾も小児の intrinsic asthma の発症に, 細菌表面の lectin が深く関与していることを報告している. 健康人, 喘息児においては, SCWP によるヒスタミン遊離はほとんどみとめられず, Zysolbin や Wood 46 によるヒスタミン遊離はみとめられている. このことは, おそらく Schopfer ら²⁴⁾の報告のように, まだ解析不明の *Staph. aureus* の細胞壁中の物質のなかに IgE に結合する物質があり, その物質の一部または全てが lectin 様の作用を有し, 非免疫学的に IgE を介して Fcε レセプターの架橋をひきおこす²⁵⁾²⁶⁾などのヒスタミン遊離機構があることが考えられた.

4. Hyaluronidase の活性の関与

Staph. aureus は濃度依存性に hyaluronidase を活性化する. Hyaluronidase はカルシウムイオンおよび各種の非特異的ヒスタミン遊離剤 (compound 48/80, polymyxin B, morphine, d-tubocurarine など) によって濃度依存性に活性化され, 酸性抗アレルギー薬 (DSCG, Tranirast, など) によって濃度依存性に活性化が抑制されると報告され, このことは hyaluronidase が肥満細胞の脱顆粒において細胞内へのカルシウムイオンの流入に影響を及ぼす酵素の一つであろうと推測される根拠²⁷⁾となっている. したがって *Staph. aureus* によるヒスタミン遊離の機構の一つに, 直接的な hyaluronidase の活性化を介する肥満細胞の脱顆粒現象が示唆された.

結 語

Staph. aureus によるヒスタミン遊離には下記の機序が存在することが考えられる.

1. ブドウ球菌およびその構成成分に対する IgE 抗体を介する免疫学的なヒスタミン遊離がおこる (I 型アレルギー反応).
2. Lectin 様の物質による IgE Fc receptor の架橋形成などの非免疫学的な機序によるヒスタミン遊離反応が生じる.

3. ブドウ球菌の成分のなかには, 肥満細胞および好塩基球よりのヒスタミン遊離に重要な役割を演じている hyaluronidase の活性を直接的に高める物質があることが示唆された.

稿を終えるにあたりご指導ご校閲を賜りました東京女子医科大学第二病院小児科部長 草川三治教授, さらに御校閲を賜りました福山幸夫教授に深謝いたします. 直接ご指導ご鞭撻をいただいた富田有祐講師ならびにご協力いただいたアレルギー班諸姉に心より感謝いたします. また御協力くださった徳島文理大学薬学部 佐藤利夫先生, 埼玉県立小児医療センター 城宏輔先生, 国立療養所南福岡病院 柴田瑠美子先生に深謝いたします.

本論文の要旨は第36回日本アレルギー学会にて発表した.

文 献

- 1) Hampton SF, Johnson MC, Galakkatos E: Studies of bacterial hypersensitivity in asthma. *J Allergy* 34: 63—95, 1962
- 2) Hajos MK: A comparative study of skin test and bronchial test with bacterial solution in infective bronchial asthma. *Acta Allergologica* 15: 517—524, 1960
- 3) 坂東武志: 気管支喘息における細菌の抗原性に関する研究. *アレルギー* 21: 727—742, 1972
- 4) Hajos MK: Influenza virus sensitization in bronchial asthma. *Acta Allergologica* 16: 347—363, 1961
- 5) 後藤 晋: 気管支喘息と感染. *アレルギー* 20: 821—833, 1971
- 6) 光井庄太郎, 坂東武志, 堀内俊晴ほか: *Mycoplasma pneumoniae* による気管支喘息の研究. *アレルギー* 19: 525—527, 1970
- 7) 井田士朗, 滝島 任: 気管支喘息患者におけるウイルス感染の意味. *呼と循* 29: 800—806, 1981
- 8) 船橋 茂, 上原すず子, 寺島 周ほか: 喘息発作における細菌学およびウイルス学的検討. *小児科診療* 36: 1541—1550, 1973
- 9) 吉良登志子: 感染型喘息成立機序に関する研究. 第一編 neuraminidase によるヒト白血球ヒスタミン遊離反応. *慈恵医大誌* 94: 1069—1073, 1979
- 10) 生田隆穂, 山木戸道郎: *Candida* 蛋白抗原刺激リンパ球培養上清のヒスタミン遊離作用について. *医学のあゆみ* 116: 211—213, 1981
- 11) 皆見紀久男, 上尾 巖: Staphylococcal phage lysate (SPL) による疣贅の治療. *皮膚科の臨床* 20: 249—254, 1978

- 12) **Shibata R, Umeda A, Miyazaki S** : IgE and IgG antibodies to staphylococcus aureus solubilized cell wall proteins and teichoic acid in patients with the hyper IgE syndrome. *Acta Paediatr Jpn* 27 : 575—579, 1985
- 13) **富田有祐, 城 宏輔, 荒井康男** : 化学伝達物質の測定—白血球ヒスタミン遊離反応を中心に—, *小児科Mook*, No. 41, pp91—104, 金原出版, 東京 (1986)
- 14) **Shore PA, Burkhalter A, Cohn VH Jr** : A method for the fluorometric assay of histamine in tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 127 : 182—186, 1959
- 15) **Anton AH, Satre DF** : A modified fluorometric procedure for tissue histamine and its distribution in various animals. *J Pharmacol Exp Ther* 166 : 285—292, 1969
- 16) **富田有祐, 塩田浩政** : ヒスタミン遊離反応の実験手技. *小児外科・内科* 7 : 469, 1975
- 17) **富田有祐** : 小児臨床検査—実施から評価まで—, (中尾 亨, 鈴木 栄, 楠木智一ほか編), pp609—614, 金原出版, 東京 (1980)
- 18) **富田有祐** : 小児気管支喘息における白血球過敏度に関する研究. 第一編. 小児気管支喘息における白血球ヒスタミン遊離反応について. *日小児会誌* 74 : 894—899, 1970
- 19) **Davidson EA, Aronson NN** : Lysozomal hyaluronidase from rat liver. *J Biol Chem* 242 : 437—440, 1967
- 20) **Peterson BA** : Induction of histamine release and desensitization in human leukocytes. *Scand J Immunol* 4 : 777—784, 1975
- 21) **Marone G, Tamburini M, Giudizi MG et al** : Activation of human basophils by staphylococcus aureus Cowan I. II. Alternative F(ab')-mediated mechanism. *Agents Actions* 16 : 359—362, 1985
- 22) **Langone JJ** : Protein A of staphylococcus aureus and related immunoglobulin receptors produced by Streptococci and Pneumococci. *Advances in Immunology*. Vol. 32, (Dixon FJ, Kunkel HG eds.) pp157—252, Academic Press, New York (1982)
- 23) **Jensen C, Skov PS, Koch C et al** : Intrinsic asthma and bacterial histamine release. Possible role of bacterial surface lectins. *Eur J Respir Dis* 64 : 391—393, 1983
- 24) **Schofer K, Douglas SD, Wilkinson BJ** : Immunoglobulin E antibodies against staphylococcal infection. *Infect Immun* 27 : 563—568, 1980
- 25) **Keller R** : Concanavalin A, a model 'antigen' for the in vitro detection of cell-bound reagin antibody in the rat. *Clin Exp Immunol* 13 : 139—147, 1973
- 26) **Magro AM** : Involvement of IgE in con A-induced histamine release from human basophils in vitro. *Nature* 249 : 572—573, 1974
- 27) **Kakegawa H, Matsumoto H, Satoh H** : Activation of hyaluronidase by metallic salts and compound 48/80, and inhibitory effect of anti allergic agents on hyaluronidase. *Chem Pharm Bull* 33 : 642—646, 1985