“LOW ZONE HYPOSENSITIZATION (KOZAKI)” THERAPY

HIDEO KOZAKI, M. D., NAMIE HAYASHI, M. D., SACHIE WATANABE, M. D.,

TSUTOMU YAMAZAKI, M. D. and TAKAO ABE, M. D.

Department of Otolaryngology, Sapporo City General Hospital, Hokkaido

SATOSHI FUKUDA, M. D.

Department of Otolaryngology, Hokkaido University School of Medicine, Hokkaido

(Director: Yoshihiko Terayama, M. D.)

The clinical course of 280 patients with perennial nasal allergy was followed in a controlled study in which one half of the patients received “low zone hyposensitization (Kozaki)” while the other half received conventional hyposensitization. “Low zone hyposensitization” started with house dust extract diluted at ten thousandfold of the threshold to which patient reacted with slight redness in intracutaneous skin test. Treatment was begun with 0.02 ml of the antigen extract. The dose was increased by 50 per cent weekly until the patient’s symptom were ameliorated. This maintenance dose was then given every two weeks. “Low zone hyposensitization” group were assessed by improvement ranging 74 ± 8 per cent for sneezing, 71 ± 8 per cent for watery discharge, 58 ± 9 per cent for obstruction. The effect of “low zone hyposensitization” was equivalent to that of conventional hyposensitization (χ^2 -test, $P > 0.25$), though the relief of symptoms could be obtained earlier by “low zone hyposensitization” than conventional hyposensitization. No side-effects were observed with “low zone hyposensitization”. Although the mechanism underlying the beneficial effect of “low zone hyposensitization” are not yet completely understood, the authors support idiotypic network theory suggesting that the reduction in symptom are due to slight decrease in the specific IgE antibody and to slight increase in the antiidiotypic antibody which is not able to react the antigen in the serum of patients. The authors claim that cell-bound antiidiotypic antibody competes chemically for the Fc receptors with the cell-bound specific IgE antibody, thereby reducing effective bridge with the antigen that can release chemical mediators for the mast cells and basophils.

A83—1062—32861

低 域 減 感 作 療 法

市立札幌病院耳鼻咽喉科

小崎 秀夫, 林 奈美江, 渡辺 幸枝, 山崎 勤, 阿部 隆夫

北海道大学医学部耳鼻咽喉科学教室 (主任: 寺山吉彦教授)

福 田 論

緒 言

アトピー性疾患に対する減感作療法は当初ワクチン療法と同様の効果を期待して施行された。すなわち1900年

Curtis, Dumber は、花粉抽出液の注射をはじめて試み、Noon と Freeman は花粉症の患者に花粉抽出液を漸増法により注射し、みるべき成績をえている。1922年

Cooke¹⁾ は house dust アレルギーの患者に、その抽出液を用いて減感作療法を行った。近年になり、二重盲検法による治療成績²⁾³⁾ も発表され、その有効性は再確認されている。

われわれは減感作療法注射時の気管支喘息発作の誘発や全身反応の防止を目的として、低濃度抗原液による閾値下を減感作療法を施行している際、臨床症状の改善を指標とすると、閾値より千倍うすい抗原液より低域に、低域トレランスが成立することを認めた。

今回は原因抗原が house dust と考えられるアレルギー性鼻炎症例における低域減感作療法と通常行われている減感作療法(以下、高域減感作療法とよぶこととする)の効果をも χ^2 検定によって比較検討し、前者に種々の利点を認めたので報告する。

対 象

通年性鼻アレルギー症状を有し、皮内テスト、鼻粘膜誘発テスト、RAST score⁴⁾⁵⁾ (抗原, Dermatophagoides pteronyssinus) より house dust が原因抗原と考えられ、症状の増悪することの多い春ないしは秋の発作季節を減感作療法中に、1回以上経過した280例を対象とした。半数の140例に低域減感作療法を施行した(以下A群とよぶこととする)。その性別は男子85例、女子55例で、年齢分布は図1のごとく、5歳より10歳が多数を占めたが、15歳より20歳の受験期の減少を除いては加齢とともに漸減する傾向が見られた。残り140例には高域減感作療法を施行した(以下B群とよぶこととする)。その性別は男子67例、女子73例で、年齢分布は図2のごとく、A群の分布と略同様であった。

図1 A群の年齢分布

図2 B群の年齢分布

方 法

抗原液は鳥居薬品製を使用し、その protein nitrogen は H. D の重量比 1:10 液で $50\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。注射部位は前腕屈側皮内にした。

a) 低域減感作療法 (A群): 閾値(わずかの発赤でも閾値とする)より1万倍うすい抗原液 0.02ml の皮内注射より減感作を開始し、1週1回、5割増量法を原則とし、効果のあった時点での濃度および量を維持量として、2週に1回、皮内注射をつづけた。咳、気管支喘息を合併した症例には閾値より100万倍うすい抗原液より減感作を開始した。低域減感作療法開始時と効果発現時点での血清で RAST score (抗原, Dermatophagoides pteronyssinus) を比較した。

b) 高域減感作療法 (B群): 閾値(わずかの発赤でも閾値とする)より10倍うすい抗原液 0.02ml の皮内注射より減感作を開始し、1週1回5割増量法を原則とし、効果のあった時点での濃度および量を維持量として、1ヶ月に1回皮内注射をつづけた。統計的解析は2項分布についての95%信頼区間と χ^2 検定によった。

閾値は従来の判定基準である発赤径 20 mm 以上、膨疹径 9 mm 以上ではなく、よりうすい抗原液に対する反応である、わずかの発赤を呈する濃度を閾値とした。後述の維持濃度も従来に比し、うすい閾値下減感作療法であるが、臨床症状の改善や効果発現時点より、従来の減感作療法の維持濃度と連続した同じカテゴリーに入る高域トレランスの成立による症状改善と考えられ、高域減

感作療法と称した。

効果判定基準

自覚症状では表1のごとく、くしゃみ発作、按鼻回数、鼻閉、目と鼻の掻痒感に症状の軽重によって0～3のscoreをつけ、減感作前のscoreより減感作後のscoreを減じた数値を改善度とした。症状が通年性より季節性になった場合も改善度+1とした。

他覚症状の効果判定基準も表2のごとく、下甲介粘膜の腫脹、下甲介粘膜の蒼白度、鼻汁過多の程度につき0～3のscoreをつけ、減感作療法前のscoreより減感作療法後のscoreを減じた数値を改善度とした。

表1 自覚症状の効果判定基準

Score 1日間の症状	0	1	2	3
くしゃみ発作	0	4回以下	5～9回	10回以上
按鼻	0	4回以下	5～9回	10回以上
鼻閉	なし	3時間以下	6時間以下	6時間以上
眼鼻掻痒感	なし	4回以下	5回以上	

上記症状が通年性より季節性になった場合Score 1改善となる

表2 他覚症状の効果判定基準

Score	3	2	1	0
種類				
下甲介粘膜の腫脹	中甲介みえず	(3)と(1)の間	中甲介中央まで	なし
下甲介粘膜の蒼白度	(蒼白)	(赤)	(薄赤)	(正常)
鼻汁過多	充満	(3)と(1)の間	付着程度	なし

成績

1. 低域減感作療法の成績

a) 自覚症状の改善：図3のごとく-1を増悪，0を不変，1をやや有効，2を有効，3を著効として集計すると，くしゃみ発作の改善率が最もよく，-1が1%，0が25%，1が54%，2が15%，3が5%で，改善度1以上を有効とすると，有効率74%であった。

按鼻回数の改善率は-1が2%，0が27%，1が56%，2が12%，3が3%で有効率71%，鼻閉の改善率は，くしゃみ発作と按鼻回数の改善率に比し劣り，-1が2%，

図3 A群の自覚症状の改善

0が40%，1が48%，2が8%，3が2%で有効率58%であった。上記三大鼻症状に比し，目と鼻の掻痒感および咳嗽発作の改善率は低く，それぞれ17%と21%であった。

2項分布についての95%信頼区間は，くしゃみ発作±8%，按鼻回数±8%，鼻閉±9%で母集団の実態を比較的，正確に表現していると考えた。

低域減感作療法での自覚症状の有効率を後述の従来からの減感作療法施行群の有効率，くしゃみ70%，按鼻回数70%，鼻閉61%を期待値として χ^2 検定すると，Pはそれぞれ0.25，0.75，0.5，と高い確率水準で有意であり，低域減感作療法は従来よりの高域減感作療法と同等の治療効果を有するとの結果であった。

低域減感作療法の利点として，後述の効果発現時点が早いこととともに高域減感作療法時に稀に見られる気管支喘息の誘発例がなく，花粉症にも1978年のseasonよりエゾヨモギ，オーチャート，白カンパ花粉が原因抗原の症例に低域減感作療法を施行し，みるべき効果をあげているが（未発表），全身反応を呈した例はなかった。

b) 他覚症状の改善：図4に示すごとく，下甲介粘膜蒼白度の改善率は-1が1%，0が27%，1が56%，2が12%，3が4%で改善率72%，鼻汁過多の改善率は-1が1%，0が29%，1が54%，2が13%，3が3%で改善率70%，下甲介粘膜腫脹の改善率は-1が1%，0が40%，1が49%，2が8%，3が2%で改善率59%で，それぞれ，くしゃみ発作，按鼻回数，鼻閉の改善率と関連していた。

維持濃度は図5のごとく，閾値より千倍うすい抗原液での維持例が2%，1万倍うすい抗原液での維持例が53%と多数を占め，閾値より10万倍うすい抗原液での維持例は41%，閾値より100万倍うすい抗原液での維持例は

図4 A群の他覚症状の改善

図5 A群の維持濃度

図6 A群の効果発現時点

4%であった。

効果発現時点は図6のごとく、後述の高域減感作療法では3ヶ月目に効果をあらわす例が多かったが、低域減感作療法では、短期間に効果をあらわす例が多く、1ヶ月以内が多数を占めて51%、6週間以内16%、2ヶ月以内が14%であった。

低域減感作療法施行前と、効果発現後の RAST score は図7のごとく1例の著効例を除き、有意の変動は認め

図7 低域減感作療法前後の RAST (D.p) Score の変動

なかった。

2. 高域減感作療法の成績

a) 自覚症状の改善: 図8のごとく、くしゃみ発作の改善率は-1が2%, 0が28%, 1が51%, 2が14%, 3が5%で有効率70%であった。按鼻の回数の改善率は-1が1%, 0が29%, 1が60%, 2が7%, 3が3%で有効率70%, 鼻閉の改善率は、くしゃみ発作と按鼻回数の改善率に比し劣り、-1が1%, 0が38%, 1が50%, 2が8%, 3が3%で有効率61%であった。上記三大鼻症状に比し、目と鼻の掻痒感、および咳嗽発作の改

図8 B群の自覚症状の改善

善率は低く、それぞれ15%、23%であった。高域減感作療法が原因と思われる気管支喘息の誘発を3例に認めた。

b) 他覚症状の改善: 図9に示すごとく、下甲介粘膜蒼白度の改善率は-1が2%, 0が32%, 1が50%, 2が13%, 3が3%で改善率66%, 鼻汁過多の改善率は-1が1%, 0が30%, 1が57%, 2が9%, 3が3%で改善率69%, 下甲介粘膜腫脹の改善率は-1が1%, 0が38%, 1が51%, 2が9%, 3が1%で改善率61%で、それぞれ、くしゃみ発作、按鼻回数、鼻閉の改善率と関連していた。

維持濃度は図10のごとく、閾値より10倍こい抗原液での維持例が7%, 閾値の濃度での維持例が39%, 閾値より10倍うすい抗原液での維持例が54%と多数を占めた。

効果発現時点は図11のごとく3ヶ月目が多数を占め24%, 4ヶ月目と6ヶ月目かこれに次ぎ、それぞれ16%であった。

図9 B群の他覚症状の改善

図10 B群の維持濃度

図11 B群の効果発現時点

われわれの高域減感作療法の成績は従来報告されている高域減感作療法の成績と略同様であった。

考 按

石坂等⁹⁾による IgE 抗体の発見以来、1型アレルギーに対する解析は急速な進展をみせている。

減感作療法の奏効機序に関しても、可及的に大量の抗原注射により、IgGクラスに属する耐熱性の遮断抗体が産生され、これが抗原を block して特異的 IgE 抗体と抗原との反応を阻止するとの遮断抗体説⁷⁾をはじめとして、種々の説がとなえられてきた。

しかし非常にうすい抗原刺激で、遮断抗体の産生も少ない低域減感作療法で、従来からの高域減感作療法と同等の臨床効果があるという事実や、高域減感作療法においても、臨床症状の改善度と遮断抗体価との間に必ずしも相関関係がないこと⁸⁾や、in vitro で抗原と反応する沈降抗体が証明されがたいこと⁹⁾等より、遮断抗体のみでは奏効機序は説明できない。

一方、減感作療法により、臨床症状の改善とともに、P-K titer¹⁰⁾¹¹⁾、RAST titer が低下する傾向にあるとの報告もあるが、われわれの検索では RAST score での測定であるが、有意の変動と見る程の低下は認められず、中村¹²⁾も長期間の減感作療法による有効例でも RAST count、RIST 値ともに著変がなく、季節的変動を示す例が多かったと報告している。

最近ウサギやマウスでの実験事実の蓄積により、免疫応答調節機構として、マクロファージ-T細胞-T細胞-B細胞間相互作用をはじめ、種々の細胞間ネットワークが明らかにされるとともに、このような細胞間相互作用を支配するリンパ球細胞表面の分子の構造、その作用機構および遺伝子支配の問題についての解析が進んできた。その結果、免疫系は種々の働きを異にする細胞のサブセット間の巧妙なネットワークにより成立し、あたか

も全身にはりめぐらされた神経系のネットワークのごとく、常に正の効果と負の効果を示す機能要素によるバランスにより1個体の免疫応答のレベル、あるいはその特異性で一定のレパートリーが保持されていることが明らかにされつつある。

1970年、N.K. Jerne¹¹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾はすぐれた洞察により、これらのネットワークを予想し、*idiotype network* 仮説をと考えた。

その骨子は、まず免疫応答に中心的な調節作用を示し、また種々の細胞性免疫のエフェクター細胞ともなるT細胞の発生については、あらかじめ骨髄からクローンとして、生殖細胞を介して次の世代に受けつがれた抗体の変変部を支配する遺伝子(germ line V 遺伝子)の一部である、その個体の属する種の major histocompatibility complex (以下 MHC と略す)に対応した抗 MHC 遺伝子を表現しているT前駆細胞が胸腺に流入した段階で、自己の MHC に対応した V (抗体の変変部を支配する)遺伝子をもつクローンは、自己の MHC との適合により刺激をうけ分裂・増殖する過程で、体細胞突然変異により多数の変異体を生みだしながら、それ自身は最大のクローンの大きさに到達した後死滅する。そしてその多数の変異体の中に、やがて到来するであろう、すべての外来抗原に対応した V 遺伝子が用意される。

また非自己の MHC に対応した遺伝子をもつクローンは、対応した MHC の非存在下に胸腺因子(ホルモン?)の影響下で同種 MHC 反応T細胞へと分化していく。

このようにして完全に自己成分とのみしか対応しないクローンは除去され(トレランスの成立)、非自己抗原の全レパートリーに対応したT細胞が準備される。

Jerne は胸腺のことを“mutant breeding organ”(変異を起こさせる臓器)とよんでいるが、B細胞にとっての mutant breeding organ は、骨髄あるいは bursa equivalent organ であり、恐らくB細胞の場合もT細胞と同様のメカニズムでクローンのレパートリーが準備されるのではないかと推測した。

1978年にいたり、Zinkernagel¹⁸⁾¹⁹⁾らの骨髄キメラマウスを用いた実験で、骨髄から胸腺に流入したT前駆細胞の中のある細胞群は、胸腺皮質組織が表現している MHC に対応した抗 MHC 特異性をもつように運命づけられ、このような細胞群の中から抗原Xに対応した抗 XレセプターをもつT細胞が適応分化することが明らか

にされ、その後の多くの実験で、免疫応答の高低はT細胞のみでなく胸腺あるいはB細胞、マクロファージ上のある MHC 産物の発現の有無に左右されるという結果が多数集積されるにいたり、Jerne の仮説は略10年間の歳月の後に脚光を浴びるようになった。Jerne は自己と抗原の両者を認識し反応する、いわゆる dual recognition の機構がはっきりしてきた1978年に対立遺伝子の排除(allelic exclusion)を想定しない修正仮説を提出している。

上記のネットワークとともに、もう一つの重要なネットワークとして抗原特異的なクローン間での、いわゆる *idiotype* $\leftrightarrow$ 抗 *idiotype* という関係の相補性が多数の変異したV遺伝子の産物間に存在し、それら相互の negative 又は positive の feed back で免疫応答が調節されていると予想したのも Jerne²¹⁾であった。

この予想は今日ほぼ実証され、抗体がそれ自身の *idiotypic* を介して自己の免疫系を刺激し抗 *idiotypic* のクローンを誘導できることが明らかになった²²⁾。抗原に特異的なT細胞に種々の機能的なサブセットが存在するように、*idiotypic* を認識するT細胞にも種々のサブセット(T_H , T_S , T_C など)が存在する²³⁾²⁴⁾。*idiotypic* suppression については1972年 Köhler²⁵⁾は新生仔マウスあるいは成熟マウスに抗 *idiotypic* 抗体を移入し、新生仔マウスでは長期間の *idiotypic* の抑制が、成熟マウスでは一過性の *idiotypic* の抑制をみとめ、これは抗 *idiotypic* 抗体の移入による *idiotypic* 産生 B細胞クローンの消滅と考えた。Nisonoff²⁶⁾、Eichmann²⁷⁾らは抗 *idiotypic* 抗体の移入により、より複雑な抑制機構、すなわち *idiotypic* 反応性サプレッサーT細胞による能動的な抑制の存在も明らかにしている。

以上の Jerne の仮説には germ line V 遺伝子の発現機構や、T細胞上のレセプターの物理化学的構造の解明等、今後の実験によって解決されなければならない問題点も多いが、比較的現時点においては免疫応答の基本機構の本質に触れていると思われる。

Tada²⁸⁾らの精力的な研究によって明らかにされつつあるT細胞サブセット間の免疫学的サーキットも、上記の免疫ネットワークの一環をなしていると考えられる。

「マウスはヒトを裏切らない」との格言が免疫系では広く信じられているが、人において抗 *idiotypic* 抗体が証明され難い現時点において、飛躍とも考えるがあえて *idiotypic network* 説で低域減感作療法の低域トレランスの成立機序を考えると、現在迄の諸理論に比し、より

図 12 idiotype network 説での低域トレランス成立機序²⁹⁾

よく説明し得る。すなわち（図 12 参照），まず抗原刺激により特異的 IgE 抗体（抗体 1）が産生され，これが抗 idiotype 抗体（抗体 2）産生の B 細胞クローンを刺激誘導するが，抗 idiotype 抗体（抗体 2）の量が，特異的 IgE 抗体（抗体 1）を産生する B リンパ球の増殖を抑制ないしは消滅させ得る閾値には達しているが，抗 idiotype 抗体に対する抗体（抗体 3）を産生する B 細胞クローンを刺激誘導する濃度には達していない場合と考えられる。この際，B 細胞の相互作用や抗原特異的 suppressor T 細胞の作用のみでなく，抗 idiotype 抗体の最小単位である可変部を細胞表面にもった suppressor T 細胞，またそのような可変部を含んだ T cell factor が特異的 IgE 抗体産生を抑制する事も考えられる。

実際臨床においては減感作により，P-K titer も，RAST value も減少する傾向にあるとの報告があるが，中村は長期間の減感作療法での有効例でも，RAST count, RIST 値に変動なしと報告し，われわれの低域減感作療法でも 1 例の著効例を除き，RAST score では有意の変動は認めなかった。この原因は実際臨床で施行している低域減感作療法や高域減感作療法によっては，特異的 IgE 抗体の産生抑制は RAST score や RAST count では detect 出来ない程の微量のためと思われる。

以上よりわれわれは減感作療法の奏効機序として図 13 のごときモデルを考え，抗イディオタイプ抗体遮断仮説（antiidiotypic antibody blocking theory）として提出する。すなわち流血中ないしは組織間液での微量の特異的

図 13 減感作療法の奏効の機序モデル

IgE 抗体の減少と，微量の抗 idiotype 抗体の増量でも，両抗体の相対的な濃度の変化によって，肥満細胞や好塩基球上の Fc レセプターを化学的な競合によって占居しあい，抗原結合能のない抗 idiotype 抗体が比較的多く Fc レセプターを占居した場合は，抗原による架橋数が減じ，ひいては chemical mediator の遊離が減少し，臨床効果をあらわすものと考えた。

効果発現が従来の高域減感作療法に比し早期の理由として，効果発現迄に要するクローン数が，高域減感作療法が 4 クローンであり，一方低域減感作療法では 2 クローンのためと考えた。

Lichtenstein³⁰⁾らは in vitro の実験で，高域減感作療法によって，特異的抗原刺激による好塩基球からのヒスタミン遊離の抑制，抗 IgE 抗体の刺激ではヒスタミン遊離の増量を観察しているが，上記モデルの一傍証と思われる。

低域トレランスが実際に抗 idiotype 抗体によるもの証明は，感度のよいラジオイムノアッセイやファージ中和法でも困難と予想されるが，好塩基球からのヒスタミン遊離をはじめ種々のパラメーターとともに可及的に検索予定である。

低域減感作療法は高域減感作療法に比し，治療に要する抗原量が生理的に人体に入る抗原量よりも少く，微量のため気管支喘息の誘発や全身反応などの副作用がなく，早期に効果をあらわすなどの利点があり，アレルギー性鼻炎に対して，まずこころみるべき治療法と考えた。

結 語

通年性鼻炎アレルギー患者 280 例を対象とし，140 例には低域減感作療法を施行し，残り半数には従来からの高域減感作療法を施行し，有効性を統計的に比較検討した。

低域減感作療法は皮内テストでわずかの発赤を示す濃度を閾値濃度とし、その1万倍液より開始した (protein nitrogen, 1:10 H.D. 抽出液 50 μ g/ml)。初回量は0.02 mlより皮内注射を始め、1週1回5割増量法を原則とし、症状が軽減した時点での濃度および量を維持量として、2週に1回、皮内注射をつづけた。

有効率は、くしゃみ発作に対しては74 $\pm$ 8%、按鼻回数では71 $\pm$ 8%、鼻閉に対しては58 $\pm$ 9%で、従来よりの高域減感作療法の有効率と統計的に比較し、同等の効果を認めた。 $(\chi^2$ 検定, $P>0.25$)

低域減感作療法では高域減感作療法に比し、気管支喘息発作の誘発や全身反応などの副作用がなく、早期に効果をあらわすなどの利点があり、アレルギー性鼻炎に対して、まずこころみるべき治療法と考えた。

低域減感作療法の効果発現機序は不明であるが、われわれは idiotypic network 説で説明されると考えた。すなわち低域減感作療法により、微量の特異的 IgE 抗体の減少と、微量の抗 idiotypic 抗体の増量を生じ、肥満細胞ないしは好塩基球上の Fc セレプターを化学的な競合により占居しあうことによって、抗原結合能のない抗 idiotypic 抗体の比較的增加により、抗原による架橋数が減じ、ひいては化学伝達物質の遊離を減じ、臨床症状の改善をもたらすものと考えた。

参 考 文 献

- 1) Cooke R A: Studies in specific hypersensitive-ness. IX. On the phenomenon of hypersensitization (the clinically lessened sensitiveness of allergy). J Immunol 7: 219-242, 1922.
- 2) Bruun E: Control examination of the specificity of specific desensitization in asthma. Acta Allergol 2: 122-128, 1949.
- 3) Johnstone D E et al: The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children-14-year study. Pediatrics 42: 793-802, 1968.
- 4) Wide L et al: Diagnosis of allergy by an in vitro test for allergen antibodies. Lancet 2: 1105-1107, 1967.
- 5) Ceska M et al: Radioimmunosorbent assay of allergens. J Allergy 49: 1-9, 1972.
- 6) Ishizaki K et al: Physicochemical properties of human reaginic antibody: presence of a unique antibody as carrier of reaginic activity. J Immunol 96: 75-85, 1966.
- 7) Cooke R A et al: Serologic evidence of immunity with coexisting sensitization in a type of human allergy (hay fever). J Exp Med 62: 733-750, 1935.
- 8) Beruton H S et al: The immunology of the blocking antibody in ragweed pollinosis. J Allergy 33: 26-34, 1962.
- 9) Cook R A et al: Studies on immunity in a type of human allergy (hay fever) serologic response of non-sensitive individuals to pollen injections. J Exper Med 66: 689-696, 1937.
- 10) Sherman W B et al: Serologic changes in hay fever cases treated over a period of years. J Allergy 11: 225-244, 1940.
- 11) Connell J T et al: Skin-sensitizing antibody titer III. Relationship of the skin-sensitizing antibody titer to the intracutaneous skin test. J Allergy 35: 169-176, 1969.
- 12) 島田哲男, 石川 哮, 藤田洋右, 宮下久夫: ダニ抗原による鼻アレルギー患者減感作症例の血中 IgE 値, 血中 anti-mite IgE antibody の推移. 日耳鼻 78: 519-527, 1975.
- 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. アレルギー 28: 758-773, 1979.
- 14) Jerne N K: Immune Surveillance: 345-360, Academic Press, New York, 1970.
- 15) Jerne N K: The somatic generation of immune recognition, Eur J Immunol: 1-9, 1971.
- 16) 坂戸信夫: イデオタイプ・ネットワーク説と免疫応答. 代謝 15: 5-13, 1978.
- 17) 三浦 徹, 浜岡利之: T細胞の自己非自己認識機構と免疫ネットワーク 代謝 16: 3-18, 1979.
- 18) Zinkernagel R M et al: On the thymus in the differentiation of "H-2 self-recognition" by T cells: evidence for dual recognition? J Exp Med 147: 882-896, 1978.
- 19) Zinkernagel R M et al: The lymphoreticular system in triggering virus plus self-specific cytotoxic T cells: evidence for T help. J Exp Med 147: 897-911, 1978.
- 20) von Boehmer H et al: Major histocompatibility complex-linked immune-responsiveness is acquired

- by lymphocytes of low-responder mice differentiating in thymus of high-responder mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 75: 2439-2442, 1978.
- 21) *Jerne N K*: Towards a network theory of the immune system *Ann Immunol (Inst. Pasteur)* 125c: 373-389, 1974.
 - 22) *Sakato N et al*: Antibodies to idiotypes of isologous immunoglobulins. *J Exp Med* 141: 1411-1426, 1975.
 - 23) *Janeway C A et al*: Recognition of immunoglobulin idiotypes by thymusderived lymphocytes. *Proc Nat Acad Sci USA* 72: 2357-2360, 1975.
 - 24) *Binz H et al*: Induction of specific immune unresponsiveness with purified mixed leukocyte culture-activated T lymphoblasts as autoimmunogen. *J Exp Med* 147: 63-76, 1978.
 - 25) *Köhler H*: response to phosphorylcholine: dissecting an immune response. *Transplant Rev* 27: 24-56, 1975.
 - 26) *Nisonoff A et al*: Immunological suppression of idiotypic specificities. *Transplant Rev* 27: 100-134, 1975.
 - 27) *Heizelberger D et al*: Idiotypic suppression. *Eur J Immunol* 8: 839-846, 1978.
 - 28) *Tada T et al*: *Ir Genes and Ia Antigens* (ed by McDevitt H O), Academic Press, New York, 1978.
 - 29) *Richter P H*: A network theory of the immune system. *Eur J Immunol* 5: 350-354, 1975.
 - 30) *Sobotka A K et al*: Antigen-specific desensitization of human basophils. *J Immunol* 122: 511-517, 1979.
-
- 御指導、御校閲をいただいた恩師寺山吉彦教授に深謝いたします。
- 本論文の要旨は昭和54年10月、鼻副鼻腔学会において報告した。
-
- (原稿受付 昭和 55. 3. 10日)
- 別刷請求先 〒060 札幌市中央区北1条西9丁目
市立札幌病院耳鼻咽喉科 小崎 秀夫