Disodium Cromoglycate の鼻粘膜好塩基性細胞に対する効果

日本医科大学耳鼻咽喉科学教室（主任：奥田稔教授）

大西正樹

EFFECTS OF DSCG ON THE ANTIGEN INDUCED HISTAMINE RELEASE FROM NASAL MAST CELLS

MASAKI OHNISHI, M.D.

Department of Otolaryngology, Nippon Medical School, Tokyo

In order to elucidate the characteristic of two different kinds of nasal mast cells, i.e., mucosal mast cells (MMC) and connective tissue mast cells (CTMC), we examined the inhibitory effect of disodium cromoglycate (DSCG) on the allergen induced histamine release from nasal mast cells in 75 patients with the house dust nasal allergy. Pharyngeal mast cells were also examined as a control.

After incubation of nasal scrapings, pieces of chopped nasal mucosae without epithelial layer or chopped pharyngeal mucosae with house dust extract alone or mixture of house dust and DSCG solution (30uM, 150uM, 750uM), we measured the percentage of histamine release and the percentage inhibition of histamine release of DSCG.

As results, nasal scrapings were less sensitive to DSCG, and both the chopped nasal mucosae without epithelial layer and chopped pharyngeal mucosae were very sensitive to DSCG.

These results clearly indicate that DSCG is non-effective on nasal surface basophilic cells (NSBC), whereas effective on the lamina propria mast cells of the nasal as well as the pharyngeal mucosa. These indicate that there are two distinct types of mast cells in the allergic nasal mucosa. NSBC is similar to MMC and lamina propria mast cells of nasal mucosa are similar to CTMC in response to DSCG.

Key words: 鼻アレルギー, 粘膜肥満細胞, 結合組織肥満細胞

Disodium Cromoglycate, 蛍光法ヒスタミン測定

A89-0572-32865

1. はじめに

Enerbäck はラット小腸粘膜肥満細胞の研究から Mast Cell (MC) には従来から言われている Connective Tissue Mast Cell (CTMC) のほかにこれとは異なる Mucosal Mast Cell (MMC) が存在することを固定法の種類¹⁾, 顆粒の染色性²⁾, compound 48/80 に対する反応性の違い³⁾ から発見した。さらに Befus⁴⁾, Pearce ら⁵⁾ は, ラット小腸粘膜 MMC はヒスタミン遊離剤, ヒスタミン遊離抑制剤に対する反応性が CTMC とは異なることを報告した。

ヒトにおいても MMC は呼吸器系アレルギー, 食物

アレルギー, coeliac 病, Chronn 病の病変部に増加すると報告されている⁶⁾⁷⁾⁸⁾。奥田らは鼻アレルギー患者の鼻粘膜においても, 形態的⁹⁾, 機能的¹⁰⁾ に明らかに異なる 2 種類の MC が存在し, 一つは主に粘液層内と上皮層内に存在する MMC, 他は主に固有層内に存在する CTMC で, これらの細胞のうち MMC は鼻アレルギー発症に重要な役割を果たしていることを報告した^{11)~14)}。今回著者は鼻アレルギー患者鼻粘膜内に MMC と CTMC の存在することを更に明確にするため, これらの細胞の disodium cromoglycate (DSCG, Fison, England) に対する in vitro の反応性を検討し

た。

2. 方 法

1. 対象

症状、鼻鏡所見、鼻汁中好酸球、血中好酸球、抗原皮膚反応、抗原誘発反応、RAST その他のアレルギー検査からハウスダスト (HD) アレルギーと診断された5歳から53歳 (平均17.8歳) までの男性47例、女性28例、計75例を対象とした。

2) 好塩基性細胞の採取

鼻粘液層上皮層内好塩基性細胞 Nasal Surface Basophilic Cell (NSBC) の試料には両側下鼻甲前端部のやや後方を阪大型耳用両頭鋭匙で鼻粘膜表面を擦過したものをを用いた。これを鼻粘膜擦過片と称する。

また鼻粘膜固有層内肥満細胞 Lamina Propria Mast Cell (LPMC) の試料には下鼻甲介切除術で得た粘膜を同鋭匙で鼻粘液層上皮層全体を除去後 (除去したことみ組織学的に確かめた。) 約1mm²大に細切したものをを用いた。これを鼻粘膜細切片と称する。

咽頭粘膜 LPMC の試料には鼻アレルギー患者の咽頭扁桃摘出時に切除した咽頭粘膜を約1mm²大に細切したものをを用いた。これを咽頭粘膜細切片と称する。

3) ヒスタミン遊離率およびヒスタミン遊離抑制率の測定

鼻粘膜擦過片および細切片を Tris ACM buffer に

Chopped pharyngeal mucosae, scraped and chopped nasal mucosae or nasal scrapings.

Centrifugation (120G)

Determination of histamine

in supernatant in precipitate after freezing and thawing

Calculation of % histamine release and % inhibition of histamine release

$$* \% \text{ histamine release} = \frac{\text{supernatant}}{\text{precipitate} + \text{supernatant}} \times 100$$

$$* \% \text{ inhibition of histamine release} = \left\{ 1 - \frac{(3-1)}{(2-1)} \right\} \times 100$$

図1 実験方法

て37°C30分間洗浄後、①対照群として Tris ACM buffer 0.5 ml, ② HD 誘発群 (HD との反応によるヒスタミン遊離) として HD 抗原凍結乾燥末 (トリイ) を Tris ACM buffer で10倍, 100倍, 1000倍希釈したもの0.5 ml, ③ DSCG 抑制群として、②に DSCG 30μM, 150μM, 750μM をくわえたもの0.5 ml のそれぞれに試料を入れ37°C30分間 incubation 後120 G で遠沈し, その上清中のヒスタミン量を測定した。また沈渣に3%過塩素酸液0.5 ml を入れ, 凍結, 融解を3回繰り返した後再び120 G で遠沈し, その上清のヒスタミン量を測定した。ヒスタミン遊離率は (上清中ヒスタミン量/上清+沈渣中ヒスタミン量) × 100 % より, またヒスタミン遊離抑制率は { 1 - (③-①) / (②-①) } × 100 % より算出した (図1)。

鼻粘膜擦過片は採取量に制限があるため同一人につき対照群と HD 群, HD+DSCG 30μM 群, 同じく対照群と HD 群, HD+DSCG 150μM 群, 同じく 750μM 群の組み合わせとした。また DSCG 750μM 群では, HD 100倍希釈 (×100), HD × 1000 の2種類について DSCG 750μM の抑制効果をみた。

鼻粘膜細切片については HD × 10, HD × 100 誘発の2種類について DSCG 30μM, 150μM, 750μM を付加した群のヒスタミン遊離率を同一人で算出した。

4) ヒスタミン量の測定法

ヒスタミン量の測定は Shore の方法¹⁵⁾, 小松の変法¹⁶⁾ に従った。試料が粘膜擦過片, 粘膜細切片のため, 変法と異なり1規定水酸化ナトリウムを用い, ヒスタミン抽出段階に pH13.0 ± 0.3 になるよう, また0.2% 0-phthal-aldehydemethanol 液 (OPT) との反応段階に pH12.6 ± 0.1 になるよう調節した。

図2 ハウスダストの抗原 (100倍液) によるスクラッチ標本からのヒスタミン遊離率に対する DSCG の効果

図3 ハウスダスト抗原 (1,000倍液) によるスクラッチ標本からのヒスタミン遊離率に対するDSCGの効果

反応停止は0.5規定硫酸を用いpH2.5-3.5に調節し、蛍光比色計(日立製:204-S型)で測定した。OPTはリグロインで再結晶精製したものをを用いた。

3. 結 果

1) 鼻粘膜擦過片からのヒスタミン遊離率

DSCG30μM群(16例)では、対照群が $21.5 \pm 1.7\%$ 、HD×100抗原群が $37.5 \pm 13.1\%$ 、HD×100×30μMDSCG群が $38.5 \pm 11.8\%$ の遊離率であった。DSCG150μM群(16例)では、対照群が $11.9 \pm 9.6\%$ 、HD×100抗原群が $30.6 \pm 17.3\%$ 、HD×100+150μMDSCG群が $29.1 \pm 16.7\%$ であった。DSCG750μM群(16例)では対照群が $10.7 \pm 8.3\%$ 、HD×100抗原群が $37.1 \pm 13.5\%$ 、HD×100+750μMDSCG群が $31.9 \pm 15.7\%$ であった。DSCG750μM群(7例)では対照群が $13.1 \pm 8.6\%$ 、HD×1000抗原群が $23.7 \pm 13.5\%$ 、HD×1000+750μMDSCGが $24.4 \pm 14.7\%$ のヒスタミン遊離率であった(図3)。

対照とHD抗原液群、対照とHD+DSCG群(30, 150, 750μMのいずれも)との間に、 $p < 0.01$ で統計的に有意の差を認めた。しかし、HD抗原群とHD+DSBG群との間には有意の差は認められなかった。

図4 ハウスダスト抗原(100倍液)によるスクラッチ標本からのヒスタミン遊離に対するDSCGの抑制効果

図5 ハウスダスト抗原(10倍液)による鼻粘膜片からのヒスタミン遊離率に対するDSCGの効果

2) 鼻粘膜擦過片からのヒスタミン遊離に対するDSCGの抑制率

HD×100誘発ではDSCG30μM群で $9.2 \pm 14.5\%$ 、150μM群では $15.2 \pm 14.1\%$ 、750μM群では $24.1 \pm 23.4\%$ の遊離抑制率であった。DSCG30μM群と150μM群間、150μM群と750μM群間には統計学的に有意差は認められなかったがDSCG30μM群と750μM群間には $p < 0.05$ で有意差を認めた(図4)。

HD×1000+DSCG750μM群では $21.3 \pm 14.7\%$ の遊離抑制率で、HD×1000+DSCG750μM群との間に統計的な遊離抑制率の差はなかった。

図6 ハウスダスト抗原(100倍液)による鼻粘膜片からのヒスタミン遊離率に対するDSCGの効果

図7 ハウスダスト抗原(10倍液)による鼻粘膜片からのヒスタミン遊離に対するDSCGの抑制効果

3) 鼻粘膜細切片のヒスタミン遊離率

HD×10 誘発群(7例)では、対照群 $5.1 \pm 4.9\%$, HD抗原群 $19.9 \pm 11.1\%$ に対し, HD+DSCG30μM群 $16.8 \pm 10.3\%$, HD+DSCG150μM群 $19.6 \pm 15.9\%$, HD+DSCG750μM群 $15.7 \pm 10.0\%$ のヒスタミン遊離率であった。対照群とHD抗原群間には $p < 0.01$ で有意の差を認めたが, HD抗原群とHD+DSCG群との間には有意差を認めなかった(図5)。

HD×100 誘発群(8例)では、対照群 $4.1 \pm 2.4\%$ に対し, HD抗原群 $11.4 \pm 3.4\%$, HD+DSCG30μM群 $5.6 \pm 1.4\%$, HD+DSCG150μM群 $6.2 \pm 1.8\%$, HD+DSCG750μM群 $5.3 \pm 1.8\%$ で, 対照群とHD抗原群の間に $p < 0.01$ の, またHD抗原群とHD+DSCG群との間に $p < 0.01$ の有意差をみた(図6)。

4) 鼻粘膜細切片からのヒスタミン遊離に対するDSCGの抑制率

HD×10 誘発では, DSCG30μM群で $24.9 \pm 11.3\%$, DSCG150μM群で $25.9 \pm 19.3\%$, DSCG750μM群で $33.7 \pm 20.2\%$ の遊離抑制率であった。DSCGの濃度による遊離抑制率の有意差は認められなかった。また鼻粘膜擦過片のDSCG遊離抑制率と比較して, DSCG30μM群の間においてのみ $p < 0.05$ で有意に抑制を認めた(図7)。

HD×100 誘発では, DSCG30μM群で $73.5 \pm 15.9\%$, DSCG150μM群で $64.8 \pm 24.6\%$, DSCG750μM群

図8 ハウスダスト抗原(100倍液)による鼻粘膜片からのヒスタミン遊離に対するDSCGの抑制効果

で $82.1 \pm 13.1\%$ と遊離抑制率は大きかったがDSCGの濃度による差はなかった(図8)。これは, HD×10+DSCG群, 粘膜擦過片をもちいた, DSCG付加群と比較すると, はるかに強いヒスタミン遊離抑制率であった($p < 0.01$)。

図9 ハウスダスト抗原(100倍液)による咽頭粘膜片からのヒスタミン遊離率に対するDSCGの効果

図10 ハウスダスト抗原(100倍液)による咽頭粘膜片からのヒスタミン遊離に対するDSCGの抑制効果

5) 咽頭粘膜細切片からのヒスタミン遊離率

5例について対照群が $7.5 \pm 2.2\%$, HD×100抗原群が $13.0 \pm 3.0\%$ に対し, HD+DSCG $30\mu\text{M}$ 群 $8.6 \pm 1.9\%$, HD+DSCG $150\mu\text{M}$ 群が $9.4 \pm 2.8\%$, HD+DSCG $750\mu\text{M}$ 群が $8.2 \pm 2.6\%$ の遊離率であった。対照群とHD抗原群($p < 0.01$), またHD抗原群と, HD+DSCG群との間には有意の差をみた($p < 0.05$) (図9)。

6) 咽頭粘膜細切片からのヒスタミン遊離に対するDSCGの抑制率

● scraped and chopped nasal mucosae HD×10(N=7)
× scraped and chopped nasal mucosae HD×100(N=8)
○ scrapings HD×100(N=16)
▲ chopped pharyngeal mucosae HD×100(N=5)

図11 ハウスダスト抗原によるスクラッチ標本, 鼻粘膜片, 咽頭粘膜片からのヒスタミン遊離に対するDSCGの抑制効果

DSCG $30\mu\text{M}$ 群が $77.0 \pm 24.8\%$, DSCG $150\mu\text{M}$ 群が $66.5 \pm 10.6\%$, DSCG $750\mu\text{M}$ 群が $89.6 \pm 12.0\%$ とHD×100抗原群における粘膜細切片と同様強い遊離抑制率であった(図10)。

以上よりDSCGのヒスタミン遊離抑制効果は, HD×100誘発では咽頭粘膜, 鼻粘膜細切片に強く鼻粘膜擦過片においては有意に弱い結果を得た。しかし誘発抗原濃度を×10にすると鼻粘膜細切片においても遊離抑制効果はおさえられ, 鼻粘膜擦過片と有意差をみなかった(図11)。鼻粘膜擦過片ではHD×1000においても, DSCGの遊離抑制効果は弱かった。

4. 考 察

Enerback および Bienenstock のグループは主にラット小腸粘膜の肥満細胞の研究から, MMCの存在を提唱した¹¹⁻⁵¹⁷⁾。特に注目すべきは, Pearceら⁹⁾が, 抗アレルギー剤に対する反応性がMMCとCTMCで異なることを発見したことである。従来肥満細胞安定剤(ケミカルメジエーター遊離抑制剤)として一般に認められているDSCGが有効なのはCTMCであってMMCでないことになる。今回著者は, はじめてヒト鼻アレルギー鼻粘膜にもDSCGとの反応性から2種類のMCが存在することを明らかにした。

さらに奥田らは超微形態学的に⁹⁾, またホルマリン, compound 38/80に対する感受性¹⁰⁾から, アレルギー

鼻粘膜には2種類のMCが存在することを報告した。一つは鼻粘膜表層(粘液層+上皮層)にあり形態学的、機能的にラット小腸のMMCと酷似している。他は鼻粘膜固有層のMCで形態学的、機能的にヒト咽頭粘膜、ラット腹腔のCTMCと酷似している。上記報告を考え合わせると今回実験に用いた試料のうち擦過片に含まれるMCの大部分はMMC、他の鼻および咽頭粘膜細切片に含まれるMCの大部分はCTMCと考えられる。Pearceら⁵⁾の報告のように、ヒト鼻粘膜でも、DSCGの効果はMMCに弱く、CTMCに強いと結論できよう。

一方MCに対するDSCGの効果は、加えられた抗原およびDSCG濃度に影響されると考えられる。抗原によるMCからのヒスタミン遊離に対するDSCGの抑制効果は鼻粘膜および咽頭粘膜LPMCにおいて抗原濃度 $\times 100$ では顕著だが $\times 10$ では軽度であった。しかしその抑制効果はNSBCにおいて抗原濃度 $\times 100$ 、 $\times 1000$ でも等しく軽度であった。より低い濃度の抗原を用いた実験を行わなかったが、NSBCに対するDSCGの効果はLPMCより弱いのは明らかである。

NSBCに対するDSCGの効果にはDSCGについてdose-responseが認められた。今回使用したDSCG30, 150, 750 μM は文献の上からも十分な量なので、^{5)18)~20)}これ以上高濃度のDSCGを用いなかったが、今後検討の余地を残している。これに対しLPMCに対する効果にはdose-responseが認められなかった。LPMCに対する効果はDSCG30 μM ですでにプラトーに達していると推定されるが、さらに低濃度のDSCGによる実験の必要性が考えられた。

同じ抗原濃度を付加してもヒスタミン遊離にNSBCとLPMCで差があり、これがDSCGの抑制効果に影響する可能性も考えられた。Befusらによるとラット小腸MMCはCTMCに比し抗原感受性が低い⁴⁾。しかし今回の実験ではNSBCはLPMCよりヒスタミン遊離率が高いという矛盾した結果を得た。Ennisは肺肥満細胞からのヒスタミン遊離率は、単なる細切片より、コラゲナーゼによる分離操作を加えたほうが上昇すると報告しているので²¹⁾、遊離率の大小はMCの本来的性質か、否か問題がある。今回採取したNSBCはヒト鼻アレルギーからのMCで、採取前すでにアレルギー反応による膜透過性亢進、脱顆粒など示している。この影響がBefusらの報告との矛盾を生み、またDSCGの効果を弱くしている可能性も否定できない。しかし、NSBCが形態学上小さく、顆粒数

が少なく、顆粒のパターンが細顆粒状などの点でLPMCと異なり、また機能的にもホルマリンに感受性が強くcompound48/80に感受性が低いことから、NSBCにはLPMCと本来的に明らかに異なるMC群を含んでいることも否定できない。

上記いくつかの問題点はあるが、NSBCが奥田らの報告のように鼻アレルギーの発症に重要な役割を演じているとすると^{10)~14)}、今回の実験結果は鼻アレルギーの治療上大きな問題を提起したことになる。すなわちDSCGはMMCに効果が低いので、鼻アレルギーに有効ではないであろう。また抗アレルギー剤は今までCTMCそれも主として動物のCTMCを使って実験が行われているが、果たして妥当であろうか。

DSCGは鼻アレルギー患者に対して有効との報告は多い^{22)~25)}。そこで臨床成績とin vitroの実験成績の矛盾を確かめるためDSCGの臨床量を2週間継続投与しその効果のメカニズムを検討した²⁶⁾。奥田らは鼻アレルギー発症の三大要因はNSBCの数とその抗原感受性、鼻粘膜のヒスタミン感受性であることを確かめ、これらに対するDSCGの効果を検査している。その結果、これら三因子のいずれにも投与前後の変化がみられなかった。すなわち今回のin vitroの実験に符合して投与後のNSBCのヒスタミン遊離率は投与前と差がなかった。DSCGが気道過敏性を低下させるという報告もあるが²⁷⁾²⁸⁾鼻粘膜のヒスタミン過敏性は低下しなかった。DSCGが鼻アレルギーに有効としても、そのメカニズムは今後の研究を必要とした。

MMCの呼吸器系の分布についてGotoら²⁹⁾は気管に多く、気管支、肺と末梢にいくにつれ少くなると報告している。MMCの消化器系の分布ではSaavedra³⁰⁾らは口腔、咽頭、食道になく胃、腸にいくにつれて多くなると報告している。それゆえ下気道および胃腸のMCに作用する抗アレルギー剤の効果検定にはCTMCと同じくMMCへの効果を検査する必要がある。鼻においてMMCの検査が必要なのはすでに詳述した通りである。

5. ま と め

鼻アレルギー患者の鼻粘膜内にはDSCGに対する感受性の異なる2種類の肥満細胞が存在することを明らかにした。一つはDSCGのヒスタミン遊離抑制効果が弱い鼻粘膜液層上皮層内肥満細胞、もう一つは咽頭粘膜肥満細胞と同様、DSCGのヒスタミン遊離抑制効果が強い鼻粘膜固有層内肥満細胞で、前者はMMCを、

後者は CTMC であることを示唆した。

参考文献

- 1) Enerbäck L : Mast cells in rat gastrointestinal mucosa 1. Effects of fixation. *Acta Pathol Microbiol Scand* 66 : 289-302, 1966.
- 2) Enerbäck L : Mast cells in rat gastrointestinal mucosa 2. Dye-binding and metachromatic properties. *Acta Pathol Microbiol Scand* 66 : 303-312, 1966.
- 3) Enerbäck L : Mast cells in rat gastrointestinal mucosa 3. Reactivity towards compound 48/80. *Acta Pathol Microbiol Scand* 66 : 313-322, 1966.
- 4) Befus AD, Pearce FL, Gauldie J et al : Mucosal mast cell. 1. Isolation and functional characteristics of rat intestinal mast cells. *J Immunol* 128 : 2475-2480, 1982.
- 5) Pearce FL, Befus AD, Gauldie J et al : Mucosal mast cells 2. Effects of antiallergic compounds on histamine secretion by isolated intestinal mast cells. *J Immunol* 128 : 2481-2486, 1982.
- 6) Ellen EE, Haig DM : Mucosal mast cells in vivo and in vitro. *Immunol Today* 5 : 115-118, 1984.
- 7) Strobel S, Busuttill A, Ferguson A : Human intestinal mucosal mast cells. Expanded population in untreated coeliac disease. *Gut* 24 : 222-227, 1983.
- 8) Gustowska L, Ruitenberg EJ, Elgersma A et al : Increase of mucosal mast cells in the jejunum of patients infected with *Trichinella spiralis*. *Int Arch Allergy appl Immunol* 71 : 304-308, 1983.
- 9) Okuda M, Sakaguchi Y, Suzuki F et al : Ultrastructural heterogeneity of the basophilic cells in the allergic nasal mucosa. *Ann Allergy* 54 : 152-157, 1985.
- 10) Okuda M, Ohtsuka H, Kawaboli S : Studies of nasal surface basophilic cells. *Ann Allergy* 54 : 69-71, 1985.
- 11) Okuda M, Ohtsuka H : Basophilic cells in allergic nasal secretion. *Arch Otorhinolaryngol* 214 : 283-289 1977.
- 12) Ohtsuka H, Okuda M : Important factors in the nasal manifestation of allergy. *Arch Otorhinolaryngol* 233 : 227-235 1981.
- 13) Kawabori S, Okuda M, Unno T : Mast cells in allergic nasal epithelium and lamina propria before and after provocation. *Clin Allergy* 13 : 181, 1983.
- 14) Okuda M, Ohtsuka H, Kawabori S : Basophil leukocytes and mast cells in the nose. *Eur J Respir Dis* 64 : 7-14, 1983.
- 15) Shore PA, Burkhalter A, Cohn VH : A method for the fluorometric assay of histamine in tissue. *J Pharmacol Exp Ther* 127 : 182-186, 1959..
- 16) 小松道俊 : 気管支喘息における 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.
- 17) Enerback L : The gut mucosal mast cell. *Monogr Allergy* 17 : 222-232, 1981.
- 18) Assem ESK, Mongar JL : Inhibition of allergic reactions in man and other species by cromoglycate. *Int Arch Allergy appl Immunol* 38 : 68-77, 1970.
- 19) Kruger PG, Bloom GD : Enigma of disodium cromoglycate action on mast cells. *Int Arch Allergy appl Immunol* 60 : 110-114, 1979.
- 20) Spataro AC, Bosmann HB : Mechanism of action of disodium cromoglycate-Mast cell calciumion influx after a histamine releasing stimulus. *Biochem Pharmacol* 25 : 505-510, 1976.
- 21) Ennis M : Histamine release from human pulmonary mast cells. *Agents Actions* 12 : 60-64, 1982.
- 22) 奥田 稔, 宇佐神篤, 打越 進, 海野徳二, 古内一郎, 他 : Disodium cromoglycate (インターール) による鼻アレルギーの治療. *耳鼻臨床* 68 増 2 : 399-425, 1975.
- 23) 奥田 稔, 林 鷹治, 久松建一, 小山英明, 宗 信夫, 他 : Disodium cromoglycate (インターール) 2 % 点鼻液剤による鼻アレルギーの治療 (第 1 報) Pilot trial. *耳鼻臨床* 71 : 1297-1327, 1978.
- 24) 奥田 稔, 高橋光明, 大塚博邦, 高坂知節, 伊藤和也, 他 : Disodium cromoglycate (インターール) 2 % 点鼻薬剤による鼻アレルギーの治療 (第 2 報) 二重盲検試験. *耳鼻臨床* 72 : 919-941, 1979.
- 25) Okuda M : A survey of rhinitis in Japan and an evaluation of the treatment with sodium cromoglycate. *Rhinology* 20 : 63-72, 1982.
- 26) 奥田 稔 : 鼻アレルギーにおける抗アレルギー剤の作用機序. *アレルギー性鼻炎国際シンポジウム* 1984 : 25-44, 1984.
- 27) 弘岡順子, 金光武彦, 永倉俊和, 飯倉洋治, 村野順三 : 難治性喘息児のアセチルコリン吸入試験による気道過敏性の検討. *アレルギー* 27 : 624-630, 1978.
- 28) Kerr JW, Govindaraj M, Patel KR : Effect of alpha-receptor blocking drugs and disodium cromoglycate on histamine hypersensitivity in bronchial asthma

- Br Med J 2:139-142, 1970.
- 29) Goto T, Befus D, Low R et al: Mast cell heterogeneity and hyperplasia in bleomycin-induced pulmonary fibrosis of rats. Am Rev Respir Dis 130: 797-802, 1984.
- 30) Saavedra-Delgado AM, Metcalf DD: The gastrointestinal mast cell in food allergy. Ann Allergy 51:189, 1983.

稿を終えるにあたり、御指導並びに御校閲をいただいた奥田稔教授、大塚博邦講師に謹んで深謝の意を表します。併

せて御協力を頂いた教室員各位に感謝の意を表します。また純 DSCG 末の提供をうけた Fison 社に謝意を表します。

本論文の要旨は第 86 回日本耳鼻咽喉科学会総会において報告した。

本研究の一部は昭和 59 年度文部省科学研究費 (No 59771230) の援助によって行われた。

(原稿受付 昭和 60. 8. 15 日)

別刷請求先 〒113 東京都文京区千駄木 1-1-5

日本医科大学耳鼻咽喉科学教室 大西 正樹