

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 ( 医学 )	氏名	山賀 聡之
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項 2 項該当		
論文題目 Decreased intracellular histamine concentration and basophil activation in anaphylaxis (アナフィラキシーにおける細胞内ヒスタミン濃度の減少と好塩基球活性の低下)			
論文審査担当者			
主査	教授 杉山 英二	印	
審査委員	教授 竹野 幸夫		
審査委員	准教授 濱田 宏		
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>ヒスタミンは主に好塩基球より放出され、アナフィラキシー発生における重要なメディエーターである。ヒスタミンは迅速に分解されるため血漿での半減期が短い、好塩基球は血中に数日残存する。そこで、著者はアナフィラキシーにおける好塩基球の役割とバイオマーカーとしての可能性を調べた。</p> <p>本研究では、アナフィラキシー患者と健常者を対象としたケースコントロール研究を行った。患者情報として、アナフィラキシーの原因、臨床症状、末梢血の血漿及び全血ヒスタミン濃度、転帰を収集した。好塩基球数および活性化の解析はフローサイトメトリーにより実施し、CD203c の発現強度の増強により活性化の有無を評価した。また、CD203c の発現強度を抗 IgE 抗体の添加の有無で比較し、好塩基球の活性化能を調べた。ヒスタミン濃度測定と好塩基球活性化の解析は入院時と入院翌日の末梢血により実施した。</p> <p>血漿および全血ヒスタミン濃度を測定した 23 名のアナフィラキシー患者を対象とした。薬剤が最も頻度の高いアナフィラキシーの原因であった (74%)。入院時のアナフィラキシー患者群の血漿ヒスタミン濃度の中央値は 8.24 ng/mL (interquartile range [IQR], 3.06 to 27.7) であり、対照群 (5.02 ng/mL [IQR, 2.32 to 8.45]) と比較し高い傾向にあったが、有意差はなかった (<math>p=0.0588</math>)。一方、入院時のアナフィラキシー患者群の細胞内ヒスタミン濃度は、対照群と比較し有意に低値であった (16.4 ng/mL [IQR, 2.70 to 34.0] vs. 62.3 ng/mL [IQR, 46.0 to 85.1]; <math>p&lt;0.0001</math>)。入院翌日におけるアナフィラキシー患者の細胞内ヒスタミン濃度 (9.44 ng/mL [IQR, 2.29 to 24.3]) も、対照群と比較して有意に低値であった (<math>p&lt;0.0001</math>)。アナフィラキシー診断における ROC 解析において、細胞内および血漿ヒスタミン濃度の感度は 78.3% (95% confidence interval [CI], 61.4 to 95.1) 60.9% (95% CI, 40.9 to 80.8) であり、特異度は 87.0% (95% CI, 73.2 to 100)、65.2% (95% CI, 45.8 to 84.7) であった。</p> <p>好塩基球数および活性化の評価は 23 名中 7 名で行なった。入院時のアナフィラキシー患者群の好塩基球数の中央値は 2.21 cell/<math>\mu</math>L (IQR, 0.75 to 12.3) に対し、コントロール群では 21.0 cell/<math>\mu</math>L (19.5 to 28.9) であり、アナフィラキシー群で有意に少なかった (<math>p=0.0266</math>)。入院翌日におけるアナフィラキシー患者の好塩基球数はさらに減少し (1.00 cell/<math>\mu</math>L; IQR, 0.75 to 5.37)、コントロール群と比較して有意に少なかった (<math>p=0.0034</math>)。入院時の全アナフィラキシー患者において、好塩基球の活性化マーカーである CD203c の発現強度の増強は認めなかった。また、抗 IgE 抗体による刺激により、入院時に 2 例 (29%)、入院翌日に 4 例の患者において CD203c の発現強度の増強を認めた。入院翌日に抗 IgE 抗体刺激により CD203c の発現が増強した 4 例では、細胞当たりの細胞内ヒスタミン濃度は上昇した。一方、抗 IgE 抗体刺激による好塩基球活性化の反応がなかった 3 例では、細胞当たりの細胞内ヒスタミン濃度は減少した。</p> <p>血漿ヒスタミン濃度は、その短い半減期のため、症状出現から 1 時間以内に測定することが望ましい。しかし、実臨床においてアナフィラキシー発症から採血までの時間は一定ではなく、その変動は血漿ヒスタミン濃度の測定に大きく影響する。本研究でも、血漿ヒスタミン濃度は、アナフィラキシー患者と対照群の間で有意差はなかった。本研究における約 40% が院外発症であるため、末梢血中のヒスタミンの大部分が採血前に分解されていた可能性があると考えられた。一方、アナフィラキシー患者の細胞内ヒスタミン濃度は、入院時、入院翌日ともに対照群と比較し有意に低値であった。本研究では、アナフィラキ</p>			

シーの原因は多岐に渡り、造影剤や抗癌剤など非免疫的機序も含まれていた。細胞内ヒスタミン濃度は患者のアレルギー素因に関わらずアナフィラキシーの有用なバイオマーカーとなりうることが示唆された。

これまで、慢性蕁麻疹における好塩基球少は報告されているが、アナフィラキシーにおける好塩基球の動態に関する報告はない。本研究では、アナフィラキシー患者の末梢血において、好塩基球数は減少し、活性化を示した症例はなかった。さらに、抗 IgE 抗体刺激による好塩基球の活性化を示した患者は、7 例中 2 例のみであった。これらの結果から、アナフィラキシー患者の末梢血には、少量のヒスタミンしか保有せず抗 IgE 抗体による反応を示すことができない好塩基球が残存している可能性が考えられた。7 例中 2 例において入院翌日に好塩基球の数と活性化能が回復したことは、新たな好塩基球が骨髓から血中に動員されている可能性が考えられた。

以上より、著者は、アナフィラキシーのメカニズムにおいて好塩基球が 1 型アレルギーの関与に関わらず重要な役割を果たし、有用なバイオマーカーとなりうることを示した。また、このバイオマーカーを臨床応用することにより、アナフィラキシーの早期診断に大きく貢献するものと期待される。

よって、審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。