

Experimental and Clinical Study on the Role of Thromboxne A2 in Bronchial Asthma

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8161

気管支喘息におけるトロンボキサン A_2 の関与についての 基礎的および臨床的研究

金沢大学医学部内科学第三講座 (主任: 松田 保教授)

小 澤 眞 二

(平成1年12月9日受付)

トロンボキサン A_2 (thromboxan A_2 , TXA_2) はアラキドン酸のシクロオキシゲナーゼ代謝産物の一つであり、強い気管支収縮作用をもつ。著者は、気管支喘息における TXA_2 の関与を明らかにするために、モルモットの実験喘息モデルを用いた基礎的検討と気管支喘息患者における臨床的検討を行った。受身感作モルモットの抗原吸入時のアナフィラキシー遅延性反応物質 (slow reacting substance of anaphylaxis, SRS-A) を主体とした気管支収縮反応は、 TXA_2 合成酵素の選択的阻害剤である OKY-046 によって有意に抑制された。SRS-A の主要構成成分の一つであるロイコトリエン C_4 (leukotriene C_4 , LTC_4) 吸入時のモルモットの気管支収縮反応は、OKY-046 によって有意に抑制されたが、シクロオキシゲナーゼ阻害剤であるインドメサシンによって有意に増強された。ヒスタミン吸入時のモルモットの気管支収縮反応は、OKY-046 によって影響をうけなかった。喘息患者のアセチルコリンに対する気道過敏性は、OKY-046 内服投与によって有意に減弱し、インドメサシン内服投与によってわずかに減弱した。一方、プロスタグランジン I_2 (prostaglandin I_2 , PGI_2) の類似物質である OP-41483 と 5-リポキシゲナーゼの選択的阻害剤である AA-861 の内服投与は、喘息患者の気道過敏性を変化させなかった。OKY-046 の吸入投与は、その内服投与と同様に喘息患者の気道過敏性を有意に減弱させた。以上の成績は、抗原吸入時および LTC_4 吸入時の気管支収縮反応における TXA_2 の重要性を示唆し、喘息患者の気道過敏性亢進の成立機序に TXA_2 が大きな役割を担っていることを示しており、 TXA_2 の抑制が気管支喘息の新しい治療法となりうることが期待される。

Key words bronchial asthma, bronchial hyperresponsiveness, thromboxane A_2 , cyclooxygenase pathway, 5-lipoxygenase pathway

気管支喘息はアレルギー反応と気道過敏性亢進の2つの基本病態から構成されている疾患である。アレルギー反応は、Coombs と Gell¹⁾ の I 型アレルギー反応であり、外来性アレルゲンに対する IgE 抗体の産生、IgE 抗体のマスト細胞および好塩基球への付着、マスト細胞および好塩基球の細胞表面での IgE 抗体とアレルゲンの反応による化学伝達物質の遊離、遊離されたヒスタミンや slow reacting substance of anaphylaxis (アナフィラキシー遅延性反応物質, SRS-A)²⁾ な

どの化学伝達物質による組織の反応、という段階から成り立っている。一方、種々の気管支収縮物質によって気管支が容易に収縮してしまう気道過敏性亢進は、アレルギーの関与が不明である内因型喘息においてもみられる基本病態であり、喘息患者は健康者に比べて、アセチルコリンに対して90倍³⁾、メサコリンに対して100倍⁴⁾、気管支は敏感に反応する。

気管支喘息における化学伝達物質に関しては、近年、アナフィラキシー遅延性反応物質 (SRS-A) が注

Abbreviations: CFA, complete Freund's adjuvant; FEV_{1.0}, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; GSEM, geometric standard error of mean; LTC₄, D₄, E₄, leukotriene C₄, D₄, E₄; OA, ovalbumin; Pao, pressure at the airway opening; PC₂₀-FEV_{1.0}, provocative concentration of acetylcholine causing a 20% fall in

目されている。すなわち、Ferdberg ら⁹は、モルモットとネコの摘出灌流肺にコブラ毒を作用させると、モルモットの回腸を緩徐に長時間収縮させる物質が放出されることを見出した。2年後、Kellaway と Trethewie¹⁰は、感作モルモット肺灌流時に特異抗原を作用させたときに、同様の生理活性物質が放出されることを報告したが、この物質がアナフィラキシー遅延性反応物質 (SRS-A) である。その後アナフィラキシー遅延性反応物質 (SRS-A) は喘息患者の摘出肺に特異抗原を作用した場合にもヒスタミンとともに放出されることが見出されたが⁹、さらにアナフィラキシー遅延性反応物質 (SRS-A) はヒトの気管支平滑筋を持続的に収縮させ⁷、吸入により喘息患者の気道を収縮させること⁸、抗ヒスタミン剤は喘息の治療に殆ど無効であり、抗原吸入誘発試験に対して何ら影響を及ぼさないこと¹¹などより、ヒトの喘息におけるアナフィラキシー遅延性反応物質 (SRS-A) の重要性が指摘されている。1980年、Samuelsson ら¹⁰によりアナフィラキシー遅延性反応物質 (SRS-A) の生合成過程ならびに構造式が明らかとなり、その本体がロイコトリエン C₄, D₄ および E₄ (leukotriene C₄, LTC₄, LTD₄ および LTE₄) である可能性が示唆され、さらにこの物質がアラキドン酸から 5-リポキシゲナーゼ代謝系によって生合成されることが明らかとなり、アナフィラキシー遅延性反応物質 (SRS-A) についての知見は急速に集積されつつある。特に、LTs とシクロオキシゲナーゼ代謝系との相互作用が注目されており、Vargaftig ら¹¹や Omini ら¹²は LTD₄ の静脈内投与によって惹起される気管支収縮はシクロオキシゲナーゼの阻害剤であるインドメサシンやアスピリンの前処置によって抑制されることを見出し、LTs による気管支収縮はシクロオキシゲナーゼを介するアラキドン酸代謝産物、特に強力な気管支収縮作用を有するトロンボキサン A₂ (thromboxane A₂, TXA₂)¹³ を介して生じると報告した。しかし、その後 Hamel ら¹⁴や Leitch ら¹⁵は、LTs の吸入によって惹起される気管支収縮はインドメサシンの前処置によって増強されることを認め、この場合には TXA₂ の関与はないと報告している。しかしながら、これらの研究は、TXA₂ に直接作用する薬物ではなくシクロオキシゲナーゼ阻害剤を用いた検討であり、LTs と TXA₂ の相互作用については明らかとはなっていないと考えられる。

一方、気道過敏性亢進の成立機序におけるアラキドン酸代謝産物の役割が注目されてきた。Walters¹⁶は、気管支喘息患者のヒスタミンに対する気道過敏性がインドメサシンによって抑制されたと報告し、O'Byrne ら¹⁷はイヌにおけるオゾンによる気道過敏性亢進がインドメサシンによって抑制されたと報告している。すなわち、アラキドン酸代謝産物の中の気管支収縮作用をもつ物質が気道過敏性亢進に関与していることが示唆された。

以上より著者は、気管支喘息におけるヒスタミン、LTs に続く第3の化学伝達物質として TXA₂ に注目し、藤村¹⁸が開発したモルモットのアナフィラキシー遅延性反応物質 (SRS-A) を主体とした抗原吸入誘発喘息モデルを用いて基礎的検討を行うと同時に、喘息患者の気道過敏性亢進における TXA₂ の関与についての臨床的検討を行い、興味ある知見を得たので報告する。

対象および方法

I. 気管支収縮反応における TXA₂ の役割についての基礎的研究

1. 実験動物

250~300g の Hartley 系雄モルモット (三共ラボ、東京) を購入し、金沢大学動物実験施設内の空調飼育室 (室温 23±2°C, 湿度 55±5%) で1週間以上飼育し、肉眼的観察により健常と判断した動物を実験に使用した。

2. 実験装置および動物の処置

実験装置のブロックダイアグラムを図1に示した。

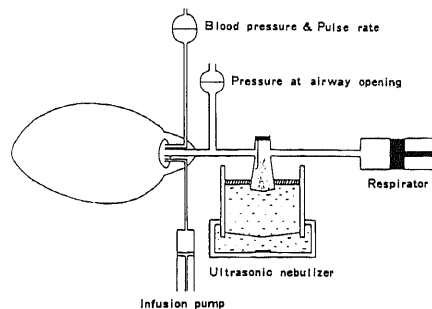


Fig. 1. Design of experimental system. Pressure at the airway opening (P_{aw}) was recorded by X-Y recorder.

FEV_{1.0}; PC₉₅₋₁/Zrs, provocative concentration of acetylcholine causing a 35% fall in 1/Zrs; PGD₂, E₂, F_{2α}, I₂, prostaglandin D₂, E₂, F_{2α}, I₂; SRS-A, slow reacting substance of anaphylaxis; TXA₂, thromboxane A₂; Zrs, respiratory impedance

Nembutal sodium 溶液 75mg/kg の腹腔内投与によってモルモットを麻酔した後、胸骨上縁より1横指頭側で気管切開を行って気管カニューレを装着し、小動物用従量式レスピレーター-1680 (Harvard 社製, Southnatick) にて陽圧呼吸を行った。気管カニューレはポリエチレン製で外径2.5mm, 内径2.1mm である。1回換気量は10ml/kg, 換気数は毎分60回とした¹⁹⁾。装置の死腔は0.5ml である。気管支収縮の指標として気管カニューレの側圧 (pressure at the airway opening, Pao) を測定した (TP-603T, 日本光電社, 東京)。Pao は気管支収縮を中枢側から末梢側までの総和として反映する指標である¹⁹⁾。薬物の静脈内投与 (静注) は、左頸静脈内に留置したカテーテルを介して行った。薬物 (卵白アルブミン, LTC₄, ヒスタミン) の吸入投与は、著者らが開発した小動物用定量的吸入負荷装置を用いて行い、呼吸状態を変化させることなく、安静換気で30秒間吸入負荷した。エアゾールの発生量は15.2 μ l/分であり、その46.4%がモルモットの肺に沈着する¹⁹⁾。

3. 抗原吸入時の気管支収縮反応

1) モルモットの抗卵白アルブミン血清

(抗 ovalbumin (OA) 血清) の作製

Santives ら²⁰⁾の方法に従って、抗 OA 血清を作製した。総量500 μ g の卵白アルブミン (OA) を complete Freund's adjuvant (CFA) にてエマルジョンの状態とし、250~300g のモルモットの両側鼠径部、両側腋窩部、項部の5か所に皮内注射した。2週間後、同じ処置にて booster を行った。さらに2週間後採血し、血清を分離し、同一容器に集めて均一化した後、小スピッツに分注して-20°Cで凍結保存した。作製した抗 OA 血清の力価は、PCA 反応²¹⁾で4時間後12800倍、1週間後512倍だった。

2) 受身感作

抗 OA 血清 1ml/kg をモルモットの腹腔内に正確に注入して受身的に感作した。

3) 抗原吸入時の気管支収縮反応

受身感作の12~24時間後に実験を行った。ヒスタミンによる反応を完全に除外するために diphenhydramine HCl 60mg/kg を腹腔内投与した¹⁹⁾のち、15分後に生理食塩水で溶解した 1mg/ml の卵白アルブミン (OA) 溶液を30秒間吸入負荷し、Pao の変化を30分間観察した。

i) OKY-046 投与群

体重 320~370g のモルモット 6匹を用い、生理食塩水で 50mg/ml に調製した TXA₂合成酵素の選択的阻害剤 OKY-046²²⁾溶液 2ml/kg を、OA 吸入の15分前に

静注した。

ii) 対照群

体重 320~370g のモルモット 6匹を用い、生理食塩水 2ml/kg を OA 吸入の15分前に静注した。

4. LTC₄吸入時の気管支収縮反応

1) OKY-046 の影響

LTC₄を生理食塩水で溶解し、0.01, 0.033, 0.10, 0.33, 1.0 μ g/ml の LTC₄溶液を作製した。LTC₄吸入時の気管支収縮反応は、5分以内に最大となる¹⁹⁾ので、各濃度の LTC₄吸入後の Pao の観察は5分間とした。すなわち、0.01 μ g/ml の LTC₄溶液を30秒間吸入負荷し、Pao の変化を5分間観察し、ひき続いて0.033 μ g/ml の LTC₄溶液を30秒間吸入した。以下同様にして0.10, 0.33, 1.0 μ g/ml の LTC₄溶液吸入時の Pao の変化を観察した。

i) OKY-046 投与群

300~380g のモルモット 5匹を用い、0.01 μ g/ml の LTC₄溶液吸入の10分前に、50mg/ml の OKY-046 溶液を 2ml/kg 静注した。

ii) 対照群

310~390g のモルモット 4匹を用い、0.01 μ g/ml の LTC₄溶液吸入の20分前に、生理食塩水を 2ml/kg 静注した。

2) インドメサシンの影響

0.2 μ g/ml の LTC₄ 溶液を30秒間吸入負荷し、Pao の変化を10分間観察した。

i) インドメサシン投与群

320~360g のモルモット 46匹を用いた。シクロオキシゲナーゼ阻害剤であるインドメサシンを0.2% Na₂CO₃で溶解し、0.1, 1.0, 10mg/ml のインドメサシン溶液を作製した。LTC₄吸入負荷の10分前に0.1mg/ml (10匹), 1.0mg/ml (12匹) または 10mg/ml (12匹) のインドメサシン溶液を 1ml/kg 静注した。

ii) 対照群

330~380g のモルモット 12匹を用いた。LTC₄吸入負荷の10分前に、生理食塩水を 1ml/kg 静注した。

5. ヒスタミン吸入時の気管支収縮反応

二塩化ヒスタミンを生理食塩水で溶解し、12.5, 25, 50, 100, 200, 400 μ g/ml のヒスタミン溶液を作製した。低濃度のヒスタミン溶液より5分間隔で20秒吸入負荷し、Pao の変化を観察した。

1) OKY-046 投与群

320~360g のモルモット 9匹を用いた。ヒスタミン吸入負荷の10分前に、50mg/ml の OKY-046 溶液を 2ml/kg 静注した。

2) 対照群

320~370g のモルモット 9 匹を用いた。ヒスタミン吸入負荷の10分前に、生理食塩水を 2ml/kg 静注した。

6. 使用薬物

使用した薬物は以下のとおりである。すなわち、卵白アルブミン(OA) (Sigma, Basel), diphenhydramine HCl (Sigma), complete Freund's adjuvant (Difco Laboratories, New York), ロイコトリエン C₄ (LTC₄) (小野薬品, 大阪より譲渡), nembutal sodium 溶液 (Abbott Laboratories, Chicago), 二塩化ヒスタミン (和光純薬工業, 大阪), OKY-046 [(E)-3-[4-(1-imidazolymethyl) phenyl] 2-propenoic acid hydrochloride monohydrate) (キッセイ薬品, 長野および小野薬品より譲渡), インドメサシン (和光純薬工業), 生理食塩水 (大塚製薬, 東京)。

7. 評価

吸入によるモルモットの気管支収縮反応は個体差が大きいため、OKY-046 投与群と対照群の比較はノンパラメトリック法 (Mann-Whitney の U-test) を用いて検定した。インドメサシン投与実験での多群間の比較は一元配置分散分析の Scheffé 法による多重比較を行った。両側検定で危険率 5% 以下を有意差ありと判定した。

II. 喘息患者の気道過敏性亢進における TXA₂ の役割についての臨床的研究

1. 対象

硫酸サルブタモール 300 μ g の吸入によって 1 秒量 (forced expiratory volume in one second, FEV_{1.0}) が 15% 以上改善することが証明された気管支喘息患者を対象とした。症状が改善し、ステロイド以外の気管支拡張剤と去痰剤の内服および吸入により症状が安定している時期に検査を施行した。すなわち、キサンチン誘導体 (テオフィリン徐放錠にて 400~600mg/日), β_2 交感神経刺激剤 (塩酸プロカテロールにて 0.10mg/日) および種々の去痰剤にてコントロールが良好な時期に検査を実施した。検査前日の午後 9 時よりすべての投薬を中止し、検査当日は午後 3 時 30 分に気道過敏性の測定を開始した。すなわち、すべての薬剤は 18 時間以上洗い出された。

2. 気道過敏性の測定

気道過敏性の測定は、牧野らの方法²³⁾ に 3 ヘルツ呼吸インピーダンス (respiratory impedance, Zrs) の測定を加えて施行した²⁴⁾。すなわち、塩化アセチルコリンを生理食塩水にて溶解し 0.08, 0.16, 0.31, 0.63, 1.25, 2.5, 5.0, 10, 20 mg/ml のアセチルコリン溶液を作製した。生理食塩水およびアセチルコリン溶液は、Devilbiss 646 ネブライザーを 5 l/min の圧縮空気

で作動させて吸入した。まず、生理食塩水を 2 分間吸入し、1 秒量 (FEV_{1.0}) (Autospiror HI-498, チェスト社製, 東京) が検査開始前の基準値に対して 10% 以上変化しないことを確かめた後、アセチルコリン溶液の吸入を開始した。生理食塩水吸入後の FEV_{1.0} が基準値に対して 10% 以上変化した場合は、その後の検査は延期または中止した。アセチルコリン溶液は、ノーズクリップを用いた安静換気で 2 分間吸入し、直ちに呼吸インピーダンス (Zrs), FEV_{1.0} の順に測定を行い、FEV_{1.0} が 20% 以上かつ 1/Zrs が 35% 以上低下するまで順次高濃度の溶液を吸入した。得られた測定値を片対数グラフにプロットし、幾何学的に FEV_{1.0} が 20% 低下したときのアセチルコリン濃度 (provocative concentration of acetylcholine causing a 20% fall in FEV_{1.0}, PC₂₀-FEV_{1.0}) および 1/Zrs が 35% 低下したときのアセチルコリン濃度 (provocative concentration of acetylcholine causing a 35% fall in 1/Zrs, PC₃₅1/Zrs) を算出し、気道過敏性の指標とした。

3. OKY-046 の影響

TXA₂ 合成酵素の選択的阻害剤である OKY-046²⁵⁾ は、800mg/日を分 4 で 3 日間内服し、4 日目 (検査日) は朝、昼、午後 3 時に 200mg ずつ内服し、午後 3 時 30 分に気道過敏性の測定を実施した。

4. AA-861 の影響

5-リポキシゲナーゼ阻害剤である AA-861²⁶⁾ は、300mg/日を分 3 で 3 日間内服し、4 日目 (検査日) は朝、昼、午後 1 時 30 分に 100mg ずつ内服した。

5. インドメサシンの影響

シクロオキシゲナーゼ阻害剤であるインドメサシンは、200mg/日を分 4 で 2 日間および 3 日目 (検査日) は朝、昼、午後 1 時 30 分に 50mg ずつ内服した。

6. OP-41483 の影響

プロスタグランディン I₂ (prostaglandin I₂, PGI₂) 類似物質である OP-41483²⁷⁾ は、800mg/日を分 4 で 3 日間内服し、4 日目 (検査日) は朝、昼、午後 1 時 30 分に 200mg ずつ内服した。

7. OKY-046 吸入投与の影響

12.5mg/ml の OKY-046 溶液 2ml を朝、昼、夕、就寝前に 3 日間吸入し、4 日目 (検査日) は朝、午後 11 時 30 分、午後 1 時 30 分に吸入した。

8. 患者の同意

本研究を行うにあたり、対象患者に十分検査の意義について説明したが、患者およびアセチルコリン吸入試験を実施した検査技師には薬剤の種類およびその薬効についての情報は与えなかった。

9. 使用薬物

使用した薬物は以下の通りである。すなわち、塩化アセチルコリン (第一製薬, 東京), 生理食塩水 (大塚製薬), OKY-046 (キッセイ薬品および小野薬品), AA-861 (2,3,5-trimethyl-6-(12-hydroxy-5,10-dodecadienyl)-1,4-benzoquinone) (武田薬品, 大阪), インドメサシン (インダシシカプセル^(R), 萬有製薬, 東京),

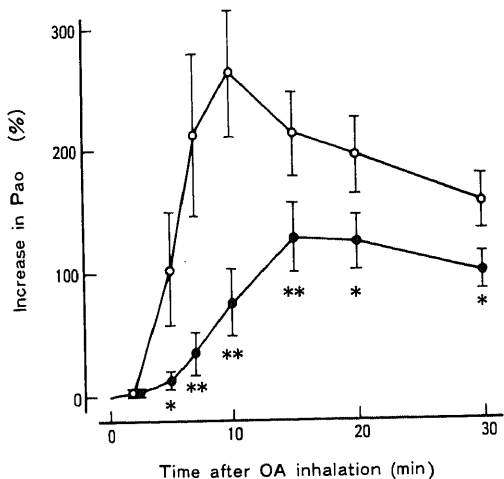


Fig. 2. Time course of percent increase in P_{ao} induced by inhalation of antigen in passively sensitized guinea pigs pretreated with OKY-046 (closed circles, $n=6$) or saline (open circles, $n=6$). Each point represents the mean value (\pm SEM). * $p<0.05$, ** $p<0.01$ vs control by Mann-Whitney's U test.

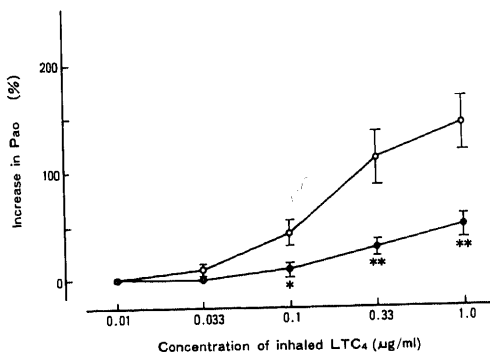


Fig. 3. Percent increase in P_{ao} after administration of aerosol leukotriene C_4 (LTC_4) in anesthetized guinea pigs pretreated with OKY-046 (closed circles, $n=4$) or saline (open circles, $n=5$). Each point represents the mean value (\pm SEM). * $p<0.05$, ** $p<0.01$ vs control by Mann-Whitney's U test.

OP-41483 (5(E)-6,9-deoxa-6,9 α -methylene-15-cyclopentyl-16,17,18,19,20-pentano- $PGI_2 \cdot \alpha$ -cyclodextrin clathrate) (小野薬品).

10. 評価

対象および薬物投与群の $PC_{20}FEV_{1.0}$ および $PC_{35}1/Zrs$ は、幾何平均 \pm 幾何標準誤差 (geometric standard error of mean, GSEM) で表し、努力肺活量 (forced vital capacity, FVC), $FEV_{1.0}$ および Zrs の基準値は算術平均 \pm 標準誤差 (SEM) で表した。 $PC_{20}FEV_{1.0}$ および $PC_{35}1/Zrs$ の薬物投与前後での比較は、それぞれの常用対数値による paired t test を用いて検定した。両側検定で、危険率 5% 以下を有意の変化と判定した。

成 績

I. 気管支収縮反応における TXA_2 の役割についての基礎的研究

1. 抗原吸入時の気管支収縮反応

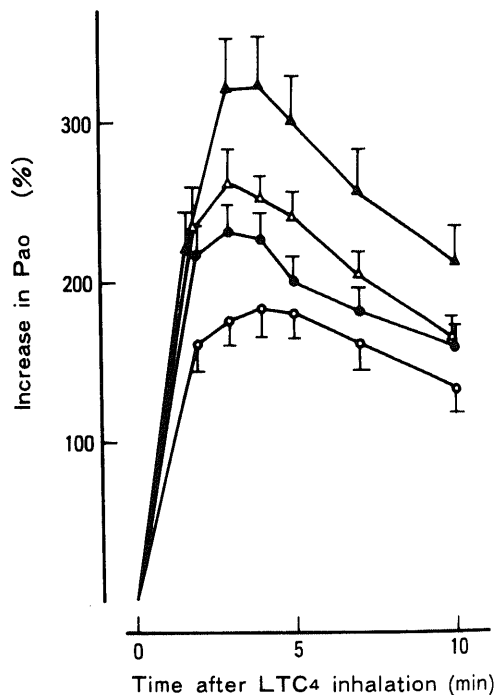


Fig. 4. Time course of percent increase in P_{ao} after inhalation of leukotriene C_4 (LTC_4) ($0.2 \mu g/ml$) in anesthetized guinea pigs pretreated with 0.1mg/kg (closed circles, $n=10$), 1.0mg/kg (open triangles, $n=12$), 10.0mg/kg (closed triangles, $n=12$) of indomethacin or saline (open circles, $n=12$). Each point represents the mean value (\pm SEM).

Pao は 2 分前後に上昇し始め、10~11 分で最大となり、その後徐々に下降した (図 2)。Pao の OA 吸入直前値 (0 分値) は、対照群では $8.8 \pm 0.2 \text{ cmH}_2\text{O}$ (平均値 \pm 標準誤差)、投与群では $9.2 \pm 0.3 \text{ cmH}_2\text{O}$ であり、両群間に差を認めなかった。Pao の 0 分値に対する増加率を経時的に図 2 に示した。対照群と OKY-046 投与群は 4 分以降のすべての時間で有意差を認めた。Pao のピーク出現時間は、対照群 11.0 ± 0.7 分、OKY-046 投与群 19.8 ± 1.4 分であり、 $p < 0.001$ で有意差を認めた。Pao のピーク値は、対照群 $274 \pm 45\%$ 、OKY-046 投与群 $146 \pm 25\%$ であり、 $p < 0.05$ で有意差を認め、その抑制率は 46.7% であった。

2. LTC₄ 吸入時の気管支収縮反応

1) OKY-046 の影響

Pao の LTC₄ 吸入直前値 (0 分値) は、対照群 $7.7 \pm 0.1 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、OKY-046 投与群 $7.8 \pm 0.3 \text{ cmH}_2\text{O}$ であり、両群間に差を認めなかった。LTC₄ 吸入による Pao の増加率の用量-反応曲線を図 3 に示した。OKY-046 投与によって、0.1、0.33 および $1.0 \mu\text{g/ml}$ の LTC₄ 吸入時の気管支収縮反応は有意に抑制された。

2) インドメサシンの影響

Pao の LTC₄ 吸入直前値 (0 分値) は、対照群 $9.6 \pm$

$0.6 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、インドメサシン 0.1 mg/kg 投与群 $8.4 \pm 0.5 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、インドメサシン 1.0 mg/kg 投与群 $8.8 \pm 0.4 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、インドメサシン 10 mg/kg 投与群 $9.1 \pm 0.3 \text{ cmH}_2\text{O}$ であり、すべての群間に差を認めなかった。図 4 に Pao 増加率の経時的变化を示した。インドメサシンの投与量が多いほど Pao の増加率が大きくなる傾向がみられた。図 5 に Pao 増加率のピーク値を示した。対照群は $200 \pm 17\%$ 、インドメサシン投与群は、 0.1 mg/kg 投与群 $249 \pm 16\%$ 、 1.0 mg/kg 投与群 $279 \pm 23\%$ 、 10.0 mg/kg 投与群 $330 \pm 32\%$ であり、インドメサシンによって用量依存的に増強する傾向があった。特にインドメサシン 10 mg/kg 投与群は対照群と比較して有意に増加していた。

3. ヒスタミン吸入時の気管支収縮反応

Pao のヒスタミン吸入直前値 (0 分値) は、対照群 $7.7 \pm 0.2 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、OKY-046 投与群 $7.7 \pm 0.4 \text{ cmH}_2\text{O}$ であり、両群間に差を認めなかった。ヒスタミン吸入による Pao の増加率の用量-反応曲線を図 6 に示した。すべての濃度のヒスタミン吸入時において、Pao の増加率は対照群と OKY-046 投与群の間に差を認めなかった。

II. 喘息患者の気道過敏性亢進における TXA₂ の役割についての臨床的研究

1. OKY-046 の影響

表 1 に示したように、OKY-046 内服後の FVC、FEV_{1.0} および Zrs の基準値 ($2.49 \pm 0.19 \text{ l}$ 、 $1.45 \pm 0.21 \text{ l}$ および $5.6 \pm 0.6 \text{ cmH}_2\text{O/l/s}$) は内服前のそれら ($2.51 \pm 0.21 \text{ l}$ 、 $1.50 \pm 0.22 \text{ l}$ および $5.7 \pm 0.6 \text{ cmH}_2\text{O/l/s}$) と有意差を認めなかった。図 7 に、OKY-046 内服前後の PC₂₀FEV_{1.0} および PC₃₅1/Zrs の成績を示した。PC₂₀FEV_{1.0} は、内服前 0.55 mg/ml (GSEM、

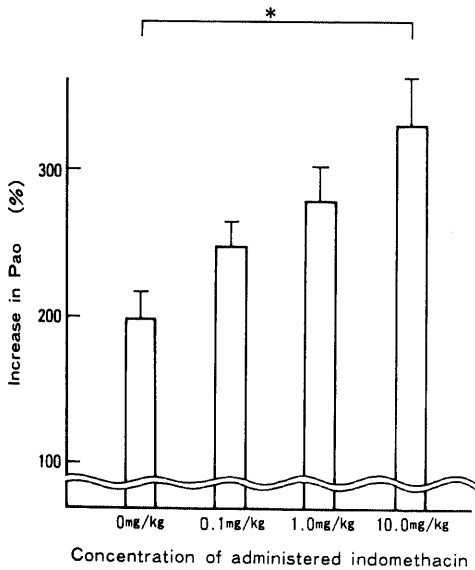


Fig. 5. Peak value of percent increase in P_{ao} after inhalation of leukotriene C₄ (LTC₄) in anesthetized guinea pigs pretreated with indomethacin or saline. Each column represents the mean value (\pm SEM). * $p < 0.05$ by kruskal-Wallis' method followed by Scheffé's multiple comparison.

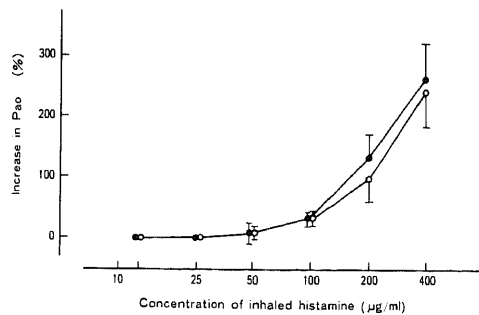


Fig. 6. Percent increase in P_{ao} after administration of aerosol histamine in anesthetized guinea pigs pretreated with OKY-046 (closed circles, n=9) or saline (open circles, n=9). Each point represents the mean value (\pm SEM).

1.48), 内服後2.24mg/ml (GSEM, 1.51) であり, $p < 0.001$ で有意の増加を認めた.

2. AA-861 の影響

表 1 に示したように, AA-861 内服前後の FVC (2.65 ± 0.27 l 対 2.62 ± 0.32 l), FEV_{1.0} (1.59 ± 0.20 l 対 1.56 ± 0.21 l), Zrs (5.4 ± 0.6 cmH₂O/l/s 対 5.3 ± 0.5 cm H₂O/l/s) に有意の変化はみられなかった. 図 8 に, AA-861 内服前後の PC₂₀FEV_{1.0} および PC₃₅1/Zrs の成績を示した. PC₂₀FEV_{1.0} は AA-861 内服前 0.56 mg/ml (GSEM, 1.32), 内服後 0.39 mg/ml (GSEM, 1.32) であり, また PC₃₅1/Zrs は内服前 0.62 mg/ml (GSEM, 1.38), 内服後 0.66 mg/ml (GSEM, 1.35) であり, 有意な変化はみられなかった.

3. インドメサシンの影響

表 1 に示したように, インドメサシン内服前後の FVC (2.30 ± 0.19 l 対 2.26 ± 0.24 l), FEV_{1.0} (1.40 ± 0.17 l 対 1.38 ± 0.21 l) および Zrs (7.0 ± 0.9 cmH₂O/l/s 対 7.1 ± 1.1 cmH₂O/l/s) の間に有意差はみられなかった. 図 9 にインドメサシン内服前後の PC₂₀FEV_{1.0} と PC₃₅1/Zrs の成績を示した. PC₂₀FEV_{1.0} は内服前 0.49 mg/ml (GSEM, 1.41), 内服後 0.68 mg/ml (GSEM, 1.32) であり有意差を認めなかった. PC₃₅1/Zrs は, 内服前 0.62 mg/ml (GSEM, 1.35) に比し, 内服後は 0.93 mg/ml (GSEM, 1.32) と $p < 0.05$ で有意の増加を認めた.

4. PGI₂ 類似物質の影響

表 1 に示したように, PGI₂ 類似物質である OP-

Table 1. Mean values (\pm SEM) for baseline pulmonary functions, age and number of each sex

	OKY-046 (n=10)		AA-861 (n=10)		Indomethacin (n=10)		OP-41483 (n=8)	
	pretreatment	posttreatment	pretreatment	posttreatment	pretreatment	posttreatment	pretreatment	posttreatment
FVC (L)	2.51 \pm 0.21	2.49 \pm 0.19	2.65 \pm 0.27	2.62 \pm 0.32	2.30 \pm 0.19	2.26 \pm 0.24	2.55 \pm 0.36	2.37 \pm 0.36
FVC as % pred. (%)	83 \pm 4	83 \pm 5	86 \pm 6	85 \pm 9	86 \pm 5	84 \pm 6	87 \pm 6	81 \pm 7
FEV _{1.0} (L)	1.50 \pm 0.22	1.45 \pm 0.21	1.59 \pm 0.20	1.56 \pm 0.21	1.40 \pm 0.17	1.38 \pm 0.21	1.51 \pm 0.23	1.47 \pm 0.25
FEV _{1.0} as % pred. (%)	62 \pm 7	62 \pm 8	65 \pm 6	64 \pm 8	66 \pm 6	64 \pm 7	66 \pm 5	64 \pm 6
FEV _{1.0} /FVC (%)	57 \pm 5	56 \pm 6	59 \pm 3	59 \pm 4	61 \pm 5	60 \pm 5	61 \pm 5	63 \pm 6
Zrs (cmH ₂ O/l/sec)	5.7 \pm 0.6	5.6 \pm 0.6	5.4 \pm 0.6	5.3 \pm 0.5	7.0 \pm 0.9	7.1 \pm 1.1	4.8 \pm 0.4	5.3 \pm 0.5
Age (y.o.)		57 \pm 3		56 \pm 4		54 \pm 4		58 \pm 7
Male/Female		5/4		6/4		2/8		3/5

pred.: predicted, y.o.: years old

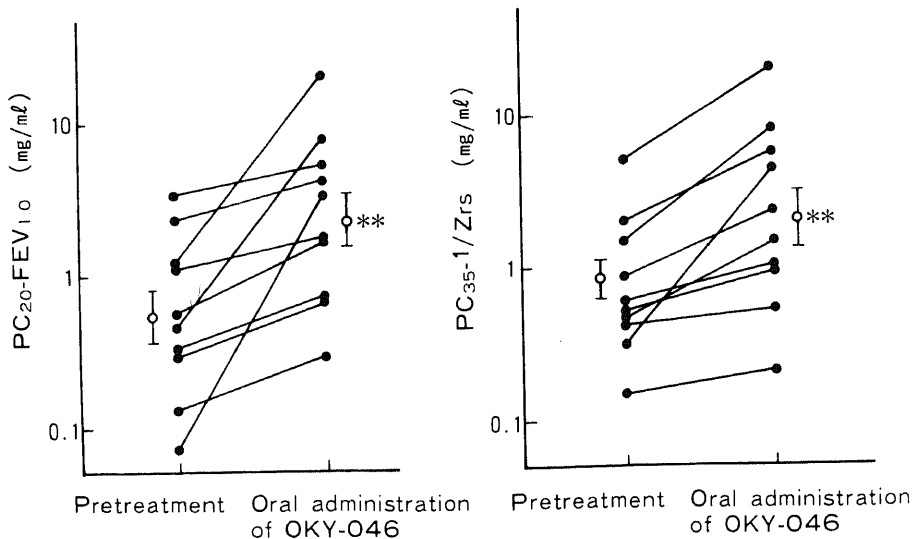


Fig. 7. Effect of oral administration of OKY-046 on bronchial hyperresponsiveness to acetylcholine in 10 asthmatic subjects (closed circles). Open circles represent geometric mean values with GSEM. ** $p < 0.01$ by paired t test.

41483 内服前後の FVC (2.55 ± 0.36 l 対 2.37 ± 0.36 l), FEV_{1.0} (1.51 ± 0.23 l 対 1.47 ± 0.25 l) および Zrs (4.8 ± 0.4 cmH₂O/l/s 対 5.3 ± 0.5 cmH₂O/l/s) の間に有意の変化はみられなかった. 図10に OP-41483 内服前後の PC₂₀FEV_{1.0} と PC₃₅-1/Zrs の成績を示した. PC₂₀FEV_{1.0} は内服前 0.52 mg/ml (GSEM, 1.51), 内服後

0.67 mg/ml (GSEM, 1.40) であり, また PC₃₅-1/Zrs は内服前 0.70 mg/ml (GSEM, 1.39), 内服後 0.94 mg/ml (GSEM, 1.34) であり, 有意な変化はみられなかった.

5. OKY-046 吸入投与の影響

OKY-046 吸入投与前後の FVC (2.87 ± 0.23 l 対

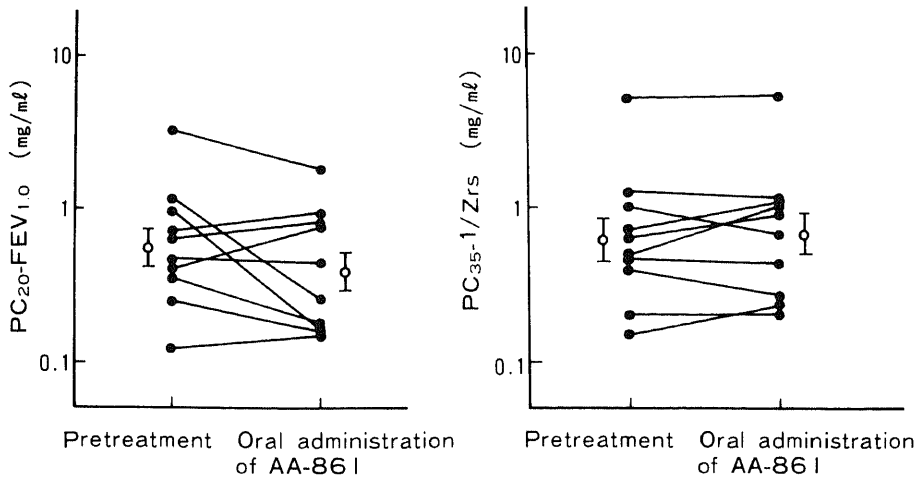


Fig. 8. Effect of oral administration of AA-861 on bronchial hyperresponsiveness to acetylcholine in 10 asthmatic subjects (closed circles). Open circles represent geometric mean values with GSEM.

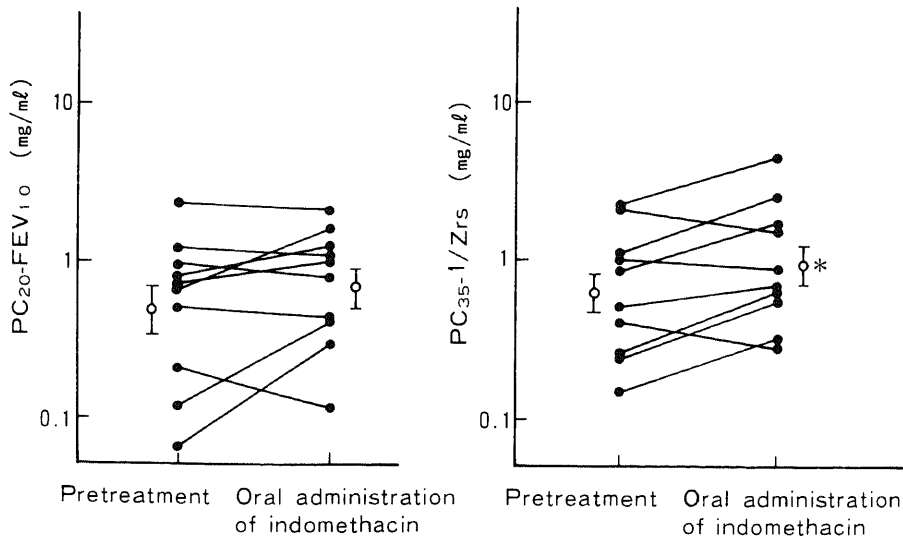


Fig. 9. Effect of oral administration of indomethacin on bronchial hyperresponsiveness to acetylcholine in 10 asthmatic subjects (closed circles). Open circles represent geometric mean values with GSEM. * $p < 0.05$ by paired t test.

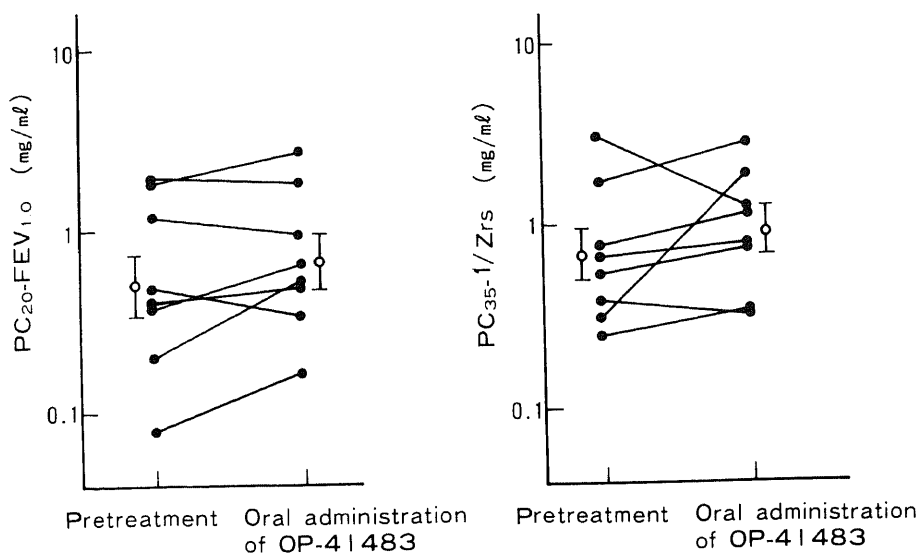


Fig. 10. Effect of oral administration of OP-41483 on bronchial hyperresponsiveness to acetylcholine in 8 asthmatic subjects (closed circles). Open circles represent geometric mean values with GSEM.

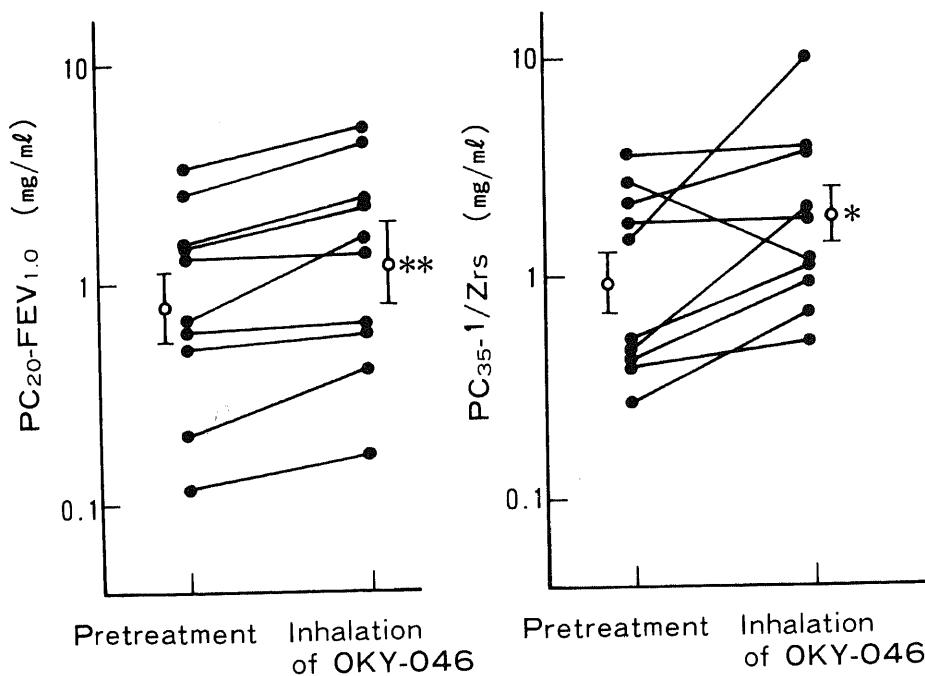


Fig. 11. Effect of aerosol administration of OKY-046 on bronchial hyperresponsiveness to acetylcholine in 10 asthmatic subjects (closed circles). Open circles represent geometric mean values with GSEM. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ by paired t test.

2.89±0.23), FEV_{1.0} (1.51±0.20 l 対 1.60±0.20 l) および Zrs (5.5±0.6 cmH₂O/l/s 対 5.4±0.6 cmH₂O/l/s) の間に有意の変化はみられなかった。図 11 に OKY-046 吸入前後の PC₂₀-FEV_{1.0} および PC₂₅-1/Zrs の成績を示した。PC₂₀-FEV_{1.0} は吸入前 0.79 mg/ml (GSEM, 1.41), 吸入後 1.20 mg/ml (GSEM, 1.41) であり, p < 0.001 で有意の増加がみられた。PC₂₅-1/Zrs は吸入前 0.96 mg/ml (GSEM, 1.35), 吸入後 1.74 mg/ml (GSEM, 1.32) であり, p < 0.02 で有意の増加を認めた。

考 察

I. 基礎的検討について

TXA₂ は、アラキドン酸代謝系のシクロオキシゲナーゼを介する代謝産物の一つであり、強力な気管支収縮作用を有する¹⁹⁾。抗原静注時のアナフィラキシー遅延性反応物質 (SRS-A) による気管支収縮反応において、TXA₂ が強く関与していることは、堂前ら²⁰⁾ が最初に報告し、藤村ら²⁰⁾ も確認している。すなわち、抗原静注時の気管支収縮反応は TXA₂ 合成酵素阻害剤である OKY-1581 やシクロオキシゲナーゼ阻害剤であるインドメサシンの前処置により著明に抑制される。抗原吸入時の気道アナフィラキシーにおけるアナフィラキシー遅延性反応物質 (SRS-A) による気道収縮反応における TXA₂ の関与については、ほかに報告がなく比較検討できないが、今回の成績では OKY-046 によって TXA₂ の合成を阻害することによって気管支収縮反応の抑制が観察された。すなわち、抗原吸入時の気道アナフィラキシーにおいても、抗原静注時の全身アナフィラキシーにおけると同様に、TXA₂ の関与が大きいことが明らかとなった。

一方、LTs の吸入により惹起される気管支収縮反応は、LTs の静注時¹¹⁾²⁾ とは異なり、シクロオキシゲナーゼ阻害剤によって抑制されず、かえって増強されることから、この反応においては TXA₂ の関与はないと報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。実際、今回の検討でも LTC₄ 吸入時の気管支収縮反応は、インドメサシンによって増強された。この現象は、組織切片を用いた実験の成績においても認められる。すなわち、モルモットの摘出灌流肺および肺実質の LTs による収縮は、インドメサシンによって抑制される²⁰⁾ が、モルモット³⁰⁾ やヒト³¹⁾ の摘出気管切片の LTs による収縮は、インドメサシンによって増強される。以上のモルモット生体に於ける吸入実験や組織切片での実験の成績から次のような考察が可能と思われる。すなわち、LTs による気管支収縮反応は、LTs の静注、摘出灌流肺および肺実質

のような血管系の関与が大きい場合には TXA₂ の関与が強く、LTs の吸入や摘出気管切片のような血管系の関与が少ないと思われる場合には TXA₂ の関与は見かけ上みられないのではないだろうか。このような血管系の影響が大きな全身アナフィラキシー時の気管支収縮反応と血管系の影響が殆どないと考えられる気道アナフィラキシー時の気管支収縮反応が異なる機序によって生じていることは、Fujimura らがすでに報告²⁰⁾ したように、これらの反応に対して抗アレルギー剤である tranilast が全く逆の効果を示すことも明らかである。

気管支喘息は、吸入抗原に対する気道アナフィラキシーによって引き起こされる疾患であり、その病態解明のためには抗原および気管支収縮物質の投与経路は経気道的である必要がある。この点で、本研究で用いた実験系は気管支喘息の病態解明のために理想的なモデルと考えられる。前述したように今回の成績では、抗原吸入時のアナフィラキシー遅延性反応物質 (SRS-A) を主体とした気管支収縮反応は OKY-046 によって抑制された。さらに LTC₄ 吸入時の気管支収縮反応は、インドメサシンによって増強されたが、OKY-046 によって抑制された。さらに、ヒスタミン吸入による気管支収縮反応は OKY-046 によって全く変化しなかった。正常モルモットでは、ヒスタミンは他の化学伝達物質を介さずに、直接気管支平滑筋を収縮させる³²⁾ ので、ヒスタミンによる気管支収縮反応は気管支収縮物質に対する非特異的気道反応性 (気道過敏性) を示す。すなわち、正常モルモットの気道過敏性には TXA₂ は関与していないことを示している。したがって以上の成績は、抗原吸入時の気道アナフィラキシー反応時に TXA₂ が合成遊出されることを示すとともに、その一部は同時に合成遊出されたロイコトリエン (LTs) による二次的産生によって生じていると考えられる。さらに、LTs 吸入による気管支収縮反応がインドメサシンによって増強されたことを考え合わせると、LTs は気管支拡張性 PGs 優位のシクロオキシゲナーゼ活性化を生じることが示唆される。すなわち、LTs により、PGI₂ や PGE₂ などの気管支拡張性 PGs 産生の方が、PGD₂, PGF₂ α, TXA₂ などの気管支収縮性 PGs よりも相対的に多く産生されることを示している。そして、TXA₂ の産生の阻害が、気管支拡張性 PGs の作用を増強し、その結果、LTs による気管支収縮反応を抑制したと考えられる。以上の所見は、気管支喘息が吸入抗原による気道での I 型アレルギー反応によって生じ、LTs が重要な化学伝達物質であるならば、TXA₂ の制御が気管支喘息の治療に有用

な手段となりうる可能性を示している。

II. 臨床的検討について

Walters¹⁶⁾は、喘息患者のヒスタミンに対する気道過敏性が、シクロオキシゲナーゼ阻害剤であるインドメサシンによって抑制されたと報告し、O'Byrneら¹⁷⁾は、イヌにオゾンを吸入させると気道過敏性が亢進するが、インドメサシンによってこの気道過敏性亢進が抑制されたと報告している。これらの所見は、気道過敏性亢進とシクロオキシゲナーゼ代謝系との深いかわりあいを示しており、アラキドン酸のシクロオキシゲナーゼ代謝産物の1つであり、強力な気管支収縮物質であるTXA₂の気道過敏性亢進への関与の可能性が示唆された。著者は、トロンボキサン合成酵素の選択的阻害剤であるOKY-046²⁰⁾を用いて、喘息患者のアセチルコリンに対する気道の過敏性にTXA₂が関与しているか否かを検討した。その結果、OKY-046の内服投与は喘息患者の呼吸機能には影響せず、すなわち非特異的な気管支拡張効果は認めず、アセチルコリンに対する気道過敏性のみを有意に抑制した(図7)。OKY-046はTXA₂の合成を阻害すると同時に、PGI₂の産生を亢進させることが報告²²⁾²³⁾されている。PGI₂は強い血管拡張作用を有するが、健常者および喘息患者に対する気管支拡張効果は認められていない²⁴⁾。さらに本研究で明らかとなったように、PGI₂の類似物質であるOP-41483²⁵⁾は喘息患者の呼吸機能および気道過敏性を全く変化させなかった。したがって、OKY-046の気道過敏性減弱効果はPGI₂の増加によるのではなく、TXA₂の減少によって生じたと考えるのが妥当であろう。すなわち、症状安定期の喘息患者の気道過敏性亢進にTXA₂が深く関与していることが示唆される。

本研究において、シクロオキシゲナーゼ阻害剤であるインドメサシンは、アセチルコリンに対する気道過敏性をわずかながら減弱させた。しかしながら、その効果はTXA₂を選択的に阻害したときほど強くはなかった。つまり、インドメサシンは、気道過敏性を亢進させる方向に働くTXA₂と気道過敏性を減弱させる方向に働く他のプロスタグランジン(PGI₂、PGE₂など)の合成を同時に阻害するために、TXA₂の合成のみを阻害するOKY-046に比し、気道過敏性の減弱効果が弱かったと考えられる。したがって、喘息患者では、シクロオキシゲナーゼ代謝系は全体としては気道過敏性を亢進させる方向に作用しており、TXA₂優位の代謝となっていると考えられる。本研究の動物実験で明らかとなったように、モルモットではインドメサシンはLTC₄による気管支収縮反応を増強し、シクロ

オキシゲナーゼ代謝系は全体としては気管支拡張性プロスタグランジン優位の代謝となっている。このように、喘息患者とモルモットでは、気管支収縮反応に対するシクロオキシゲナーゼ代謝系の影響が全く逆であるが、シクロオキシゲナーゼ代謝系におけるTXA₂優位の状態が気管支喘息の気道過敏性亢進の病因の1つであるか否かは、健常者や慢性気管支炎患者のシクロオキシゲナーゼ代謝系と気道過敏性の関係が解明されなければ議論できず、今後の重大な課題である。

以上のように、喘息患者の気道過敏性とシクロオキシゲナーゼ代謝系との関連において、TXA₂が重要な役割を担っていることが明らかとなったが、他のアラキドン酸代謝産物(TXA₂以外のシクロオキシゲナーゼを介する代謝産物やリポキシゲナーゼを介する代謝産物)と気道過敏性との関係も興味深い。Waltersら³⁰⁾は、健常者にPGE₂を吸入させると気管支は拡張するが、このような拡張効果が得られた後早期には気道過敏性は抑制され、逆に気管支拡張効果が消失してからは気道過敏性が亢進したと報告している。Fishら³⁰⁾は、気管支収縮作用を有するPGF₂αを吸入すると気道過敏性が減弱したと報告している。このように、PGE₂とPGF₂αとは、それ自身の気管支に対する直接作用と気道過敏性に対する作用の間に一定の関係がみられない。アラキドン酸代謝系の中で5-リポキシゲナーゼを介する代謝系はシクロオキシゲナーゼを介する代謝系と並ぶ重要な代謝系である。この代謝産物の中には、LTC₄、D₄、E₄が主要な構成成分であるアナフィラキシー遅延性反応物質(SRS-A)が含まれている²⁵⁾³⁰⁾³¹⁾。アナフィラキシー遅延性反応物質(SRS-A)は強力な気管支収縮物質であり、気道過敏性との関係は興味深い。Stewartら³⁷⁾は、LTD₄がモルモットのヒスタミンに対する気道過敏性を増強したと報告している。しかしながら今回の検討では、5-リポキシゲナーゼの選択的阻害剤であるAA-861²⁹⁾は、症状の安定した喘息患者の気道過敏性を変化させなかった。

Stewartらの成績は、LTsが合成遊出される状態、即ちアレルギー反応時や炎症反応時の気道過敏性亢進にLTsが関与する可能性を示唆している。しかし、症状の安定した状態ではLTsのspontaneous releaseが気道過敏性を左右するほど多くはなく、そのため5-リポキシゲナーゼ阻害剤が気道過敏性を変化させなかったと考えられる。

以上のように、本研究によって、明らかな気道炎症やアレルギー反応を認めない症状安定期の喘息患者の気道過敏性は、シクロオキシゲナーゼ代謝系の影響を

強く受けているが、5-リポキシゲナーゼ代謝系の影響はうけていないことが示された。さらに、シクロオキシゲナーゼ代謝系は全体としては気道過敏性を亢進させる方向に働いており、その主体は TXA₂であるという結論を得た。

気道過敏性亢進は気管支喘息の基本病態であり、その制御は気管支喘息の根本的治療法となりうると期待される。本研究で明らかとなったように、TXA₂の制御はその目的に合致する。しかしながら薬物の全身投与による TXA₂の制御は、気管支に対してだけではなく全身臓器に対しても重大な影響をもつ。とくに、血小板凝集能は著明に抑制され、そのための出血傾向が副作用として危惧される。気管支喘息は気管支局所の異常によって惹き起こされる疾患であり、抗喘息薬の投与は吸入によることが理想的である。実際、β₂交感神経刺激剤やステロイド剤は、内服投与よりも吸入投与が主体となってきている。そこで本研究では、気道過敏性に対する OKY-046 の吸入投与の効果についても検討を加えた。その結果、OKY-046 の吸入投与は、その内服投与と全く同様に気道過敏性を減弱させた。このことは、気道過敏性亢進に関与する TXA₂が気道局所で産生されていることを示すとともに、TXA₂の合成阻害剤や拮抗剤の経気道的吸入投与が気管支喘息の新しい安全な治療法となりうる可能性を示唆している。

結 論

気管支喘息患者における TXA₂の関与を明らかにするために、モルモットの実験喘息モデルを用いた基礎的検討と気管支喘息患者における臨床的検討を行い、以下の結論を得た。

1. 受身感作モルモットに抗原を吸入負荷した時のアナフィラキシー遅延性反応物質 (SRS-A) を主体とした気道アナフィラキシー反応は、TXA₂の合成阻害剤である OKY-046 静注前処置によって抑制された。
2. アナフィラキシー遅延性反応物質 (SRS-A) の主要構成成分の1つである LTC₄吸入時のモルモットの気管支収縮反応は、OKY-046 静注前処置によって抑制されたが、シクロオキシゲナーゼ阻害剤であるインドメサシン静注前処置によって増強された。
3. ヒスタミン吸入時のモルモットの気管支収縮反応は、OKY-046 静注前処置によって変化しなかった。
4. 喘息患者のアセチルコリンに対する気道過敏性は、OKY-046 内服投与によって減弱され、インドメサシン内服投与によってわずかに減弱されたが、5-リポキシゲナーゼ阻害剤である AA-861 や PGI₂の類似

物質である OP-41483 内服投与によって変化しなかった。

5. 全身臓器への影響を小さくするための OKY-046 吸入投与は、その内服投与と同様に喘息患者の気道過敏性を減弱させた。

以上より、TXA₂は気道アナフィラキシー反応時に直接合成遊出されるが、さらに喘息の重要な化学伝達物質と考えられる LTC₄によっても二次的に合成遊出され、気管支喘息における TXA₂の重要性が示唆された。そして、喘息患者の気道過敏性亢進の成立機序に気道局所で産生される TXA₂が重要な役割を担っていることが明らかとなり、TXA₂の制御が気管支喘息の新しい治療法となりうる事が期待された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究の機会と御校閲を賜った松田保教授ならびに御指導、御鞭撻をいただいた藤村政樹講師に深謝するとともに、御協力いただいた当教室呼吸器グループの諸先生に感謝致します。

本論文の要旨の一部は、第35回、第36回、第37回および第38回日本アレルギー学会総会および第26回、第27回および第28回日本胸部疾患学会総会において発表した。

文 献

- 1) Coombs, R. R. A. & Gell, P. G. H.: Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In P. G. H. Gell, R. R. A. Coombs & P. J. Lachmann (eds), *Clinical Aspects of Immunology*, 3rd ed, p 761-780, Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1975.
- 2) Kellaway, C. H. & Trethewie, E. R.: The liberation of a slow reacting smooth muscle stimulating substance in anaphylaxis. *Quat. J. Exp. Physiol.*, **30**, 121-145 (1940).
- 3) 牧野荘平: 気管支喘息における吸入試験の研究 (II) (アセチルコリン吸入試験). *アレルギー*, **1**, 32-39 (1964).
- 4) 上尾友美恵, 矢伝淳子, 二俣秀夫, 松原秀継, 藤村政樹, 金森一紀, 松田 保: メサコリン吸入による気道過敏性試験における深吸気の影響— Partial and maximum expiratory flow-volume curve による解析. *臨床病理*, **36**, 1447-1453 (1988).
- 5) Ferdberg, M. & Kellaway, C. H.: Liberation of histamine and formation of lysolecithin-like substances by cobra venom. *J. Physiol.*, **94**, 187-226 (1938).
- 6) Brocklehurst, W. E.: The release of hista-

mine and formation of a slow-reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock. *J. Physiol.*, **151**, 416-435 (1960).

7) Adams III, G. K. & Lichtenstein, L.: In vitro studies of antigen-induced bronchospasm: Effect of antihistamine and SRS-A antagonist on response of sensitized guinea pig and human airways to antigen. *J. Immunol.*, **122**, 555-562 (1979).

8) Herxheimer, H. & Streseman, E.: The effect of slow reacting substance (SRS-A) in guinea pigs and asthmatic patients. *J. Physiol.*, **165**, 78-70 (1963).

9) Altounyan, R. E. C.: Variation of drug action on airway obstruction in man. *Thorax*, **19**, 406-415 (1964).

10) Orning, L., Hammarstrom, S. & Samuelsson, B.: Leukotriene D₄: A slow-reacting substance from basophilic leukemia cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **77**, 2014-2017 (1980).

11) Vargaftig, B. B., Lefort, J. & Murphy, R. C.: Inhibition by aspirin of bronchoconstriction due to leukotriene C₄ and D₄ in the guinea pig. *Eur. J. Pharmacol.*, **72**, 417-418 (1981).

12) Omini, C., Folco, G. C., Vigano, T., Rossoni, G., Brunelli, G. & Berti, F.: Leukotriene C₄ induces generation of PGD₂ and TXA₂ in guinea pig in vivo. *Pharmac. Res. Comm.*, **13**, 633-640 (1981).

13) Svensson, J., Strandberg, K., Tuvemo, T. & Hamberg, M.: Thromboxane A₂ effects on airway and vascular smooth muscle. *Prostaglandins*, **14**, 425-436 (1977).

14) Hamel, R., Masson, P., Ford-Hutchison, A. W., Jones, T. R., Brunet, G. & Piechuta, H.: Differing mechanism for leukotriene D₄-induced bronchoconstriction in guinea pigs following intravenous and aerosol administration. *Prostaglandins*, **24**, 419-432 (1982).

15) Leitch, A. G., Corey, E. J., Austen, K. F. & Drazen, J. M.: Indomethacin potentiates the pulmonary response to aerosol leukotriene C₄ in the guinea pig. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **128**, 639-643 (1983).

16) Walters, E. H.: Prostaglandins and the control of airway responses to histamine in

normal and asthmatic subject. *Thorax*, **38**, 188-194 (1983).

17) O'Byrne, P. M., Walters, E. H., Aizawa, H., Fabbri, L. M., Holtsman, M. J. & Nadel, J. A.: Indomethacin inhibits the airway hyperresponsiveness but not the neutrophil influx induced by ozone in dogs. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **130**, 220-224 (1984).

18) 藤村政樹: In vivo モルモットにおける slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) による気道反応とステロイドの抑制作用—抗原および leukotriene C₄ の吸入負荷を用いての検討. *アレルギー*, **32**, 365-375 (1983).

19) 南 真司, 岡藤和博, 佐賀 務, 藤村政樹, 金森一紀, 井川 清: モルモットにおける定量的吸入負荷装置の開発. *日胸疾誌*, **21**, 252-258 (1983).

20) Santives, T., Roska, A. K., Hensley, G. T., Moore, V. L., Fink, J. N. & Abramoff, P.: Immunological induced lung disease in guinea pig. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **57**, 582-594 (1976).

21) Watanabe, N. & Ovary, Z.: Antigen and antibody detection by in vivo methods: A reevaluation of passive cutaneous anaphylactic reactions. *J. Immunol. Methods*, **14**, 381-390 (1977).

22) Naito, J., Komatsu, H., Ujiie, A., Hamano, S., Kubota, T. & Tsuboshima, M.: Effect of thromboxane synthetase inhibitors on aggregation of rabbit platelets. *Eur. J. Pharmacol.*, **91**, 41-48 (1983).

23) 牧野荘平, 小林節雄, 宮本昭正, 信太隆夫, 高橋昭三, 可部順三郎, 中島重徳: 気管支喘息および過敏性肺臓炎における吸入試験の標準法. *アレルギー*, **31**, 1074-1076 (1982).

24) 魚谷浩平, 藤村政樹, 東 博司, 高橋美文, 一三宣秀, 清水賢己, 多賀邦章, 三船順一郎, 田中孝, 金森一紀, 松田 保: 気道過敏性試験における1秒量と呼吸インピーダンの相関—慢性気管支炎と気管支喘息における検討. *日胸*, **45**, 154-158 (1986).

25) Yoshimoto, T., Yokoyama, C., Ochi, K., Yamamoto, S., Maki, Y., Ashida, Y., Terano, S. & Shiraishi, M.: 2,3,5-trimethyl-6-(12-hydroxy-5,10-dodecadienyl)-1, 4-benzoquinone (AA-861), a selective inhibitor of the 5-lipoxygenase reaction and the bio-synthesis of slow-reacting substance of anaphylaxis. *Biochem. Biophys. Acta*, **713**, 470-473 (1982).

- 26) Yui, Y., Takatsu, Y., Hattori, R., Kawai, C., Osaki, Y. & Yoshida, T.: A new stable prostacyclin analogue OP-41483 (15-cyclopentyl-pentanor-5(E)-carbacyclin). *Jap. Circ. J.*, **49**, 571-595 (1985).
- 27) 堂前真理子, 広瀬隆士, 石橋正義, 池田東吾, 重松法親, 長野 準: 感作モルモット肺の気道攣縮にあずかる SRS-A の作用機序について. *呼吸*, **1**, 235-241 (1982).
- 28) 藤村政樹, 越野 健, 西岡真二, 松田 保: Slow-reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) を主体としたモルモットの抗原吸入誘発喘息モデルにおける thromboxane A₂ の関与. *呼吸*, **3**, 1066-1071 (1984).
- 29) Piper, P. J. & Samhoun, M. N.: The mechanism of action of leukotriene C₄ and D₄ in guinea-pig isolated perfused lung and parenchymal strips of guinea pig, rabbit and rat. *Prostaglandins*, **22**, 793-803 (1981).
- 30) 石原陽子, 北村 諭: モルモット摘出気管切片における leukotriene C₄, D₄ の作用について. *日胸疾誌*, **20**, 391-397 (1982).
- 31) 河野茂勝, 大幡勝也: 気管支喘息モデルとロイコトリエン. *アレルギーの臨床*, **4**, 22-27 (1984).
- 32) Fujimura, M., Koshino, K., Minami, S. & Matsuda, T.: Differential effect of N-(3',4'-dime-thoxycinnamoyl) anthranilic acid (N-5') on aerosol vs intravenous antigen induced bronchoconstriction in guinea pigs. *Jpn. J. Allergol.*, **34**, 967-973 (1985).
- 33) Uyama, O., Nagatsuka, K., Nakabayashi, S., Isaka, Y., Yoneda, S., Kimura, K. & Abe, H.: The effect of a thromboxane synthetase inhibitor, OKY-046, on urinary excretion of immunoreactive thromboxane B₂ and 6-keto-prostaglandin F_{1α} in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Stroke*, **16**, 241-244 (1985).
- 34) Hardy, C., Robinson, C., Lewis, R. A., Tattersfield, A. E. & Holgate, S. T.: Airway and cardiovascular responses to inhaled prostaglandin in normal and asthmatic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **131**, 18-21 (1985).
- 35) Walters, E. H., Bevan, C., Parrish, R. W., Davies, B. H. & Smith, A. P.: Time-dependent effect of prostaglandin E₂ inhalation on airway responses to bronchoconstrictor agents in normal subjects. *Thorax*, **37**, 438-442 (1982).
- 36) Fish, J. E., Jameson, L. S., Albright, A. & Norman, P. S.: Modulation of the broncho-motor effects of chemical mediators by prostaglandin F_{2α} in asthmatic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **130**, 571-574 (1984).
- 37) Stewart, A. G., Thompson, D. C. & Fennessy, M. R.: Leukotriene D₄ potentiates histamine induced bronchoconstriction in guinea pigs. *Agents Actions*, **15**, 146-152 (1984).

Experimental and Clinical Study on the Role of Thromboxane A₂ in Bronchial Asthma Shinji Ozawa, Department of Internal Medicine (III), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med. Soc., 98, 1212—1226 (1989)

Key words bronchial asthma, bronchial hyperresponsiveness, thromboxane A₂, cyclooxygenase pathway, 5-lipoxygenase pathway

Abstract

Thromboxane A₂ (TXA₂), one of the arachidonate cyclooxygenase products, is a powerful bronchoconstrictor. An experimental study using a guinea pig model for asthma and a clinical study of asthmatic subjects were performed in order to clarify the role of TXA₂ in bronchial asthma. A selective thromboxane synthetase inhibitor, OKY-046, significantly reduced the bronchoconstriction mainly mediated by a slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) that was induced by antigen inhalation in passively sensitized guinea pigs. The bronchoconstriction induced by leukotriene C₄ (LTC₄), a component of SRS-A, was significantly reduced by OKY-046 whereas it was significantly potentiated by a cyclooxygenase inhibitor, indomethacin. OKY-046 did not alter the bronchoconstriction induced by aerosol histamine in guinea pigs. In asthmatic subjects, bronchial hyperresponsiveness to acetylcholine was significantly reduced by oral administration of OKY-046 and slightly reduced by oral administration of indomethacin. On the other hand, it was not altered by oral administration of an analogue of prostaglandin I₂, OP-41483, or a selective inhibitor of 5-lipoxygenase, AA-861. Administration of aerosol OKY-046 also significantly reduced bronchial hyperresponsiveness in the patients. These findings indicate that TXA₂ may be involved in SRS-A-mediated bronchoconstriction induced by aerosol antigen and aerosol LTC₄-induced bronchoconstriction and that TXA₂ may play a significant role in the bronchial hyperresponsiveness in asthmatic subjects. Accordingly, it is assumed that the inhibition of TXA₂ is a potential new therapeutic method for bronchial asthma.