気道攣縮に対する防御反応における拡張性プロスタグランジンの関与

メタデータ	言語: Japanese
	出版者:
	公開日: 2017-10-04
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 魚谷, 浩平
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7938

金沢大学十全医学会雑誌　第96巻　第2号　349－362（1987）

気道攣縮に対する防御反応における拡張性プロスタグランジンの関与

金沢大学医学部内科学第三講座（主任：松田　保教授）
魚　谷　浩　平

（昭和62年2月16日受付）

気道収縮に対する防御反応における拡張性プロスタグランジンの役割を明らかにするため，モルモットを urethan 500 mg/kg, chloralose 50 mg/kg によって麻酔し，気道反応の指標として動肺コンプライアンス（Cdyn）および肺抵抗（R_L）を測定して，ヒスタミン吸入による気道収縮後の回復過程を観察した．気道収縮が最大に達した直後にサイクロオキシゲナーゼ阻害剤であるインドメサシン 10 mg/kg を静注することにより，Cdyn の回復過程がコントロールに比して有意に遅延した．トロンボキサン合成酵素阻害剤である OKY-046 の 10 mg/kg の静注および 5-リポキシゲナーゼ阻害剤である AA-861 の 100 mg/kg の経口投与は，いずれも気道の回復過程には何ら影響を及ぼさなかった．以上のことから，気道収縮が生じた際には，PGE や PGI_2 などの拡張性プロスタグランジンが産生され，気道の恒常性維持のために作用していると考えられた．

Key words bronchoconstriction, defence mechanisms, cyclooxygenase products, guinea pig, histamine

プロスタグランジンやトロンボキサン，ロイコトリエンなどのアラキドン酸代謝産物は，気道の緊張（tonus）に大きく関与し，気管支喘息の病態の上でも重要な役割をはたしていると言われている．これらの代謝産物は，抗原抗体反応[1)2)]のみならず，多くの非特異的刺激によっても放出され[3)4)]，気道収縮性に作用するもの[5)6)]と拡張性に作用するもの[7)~11)]が存在することから，気道の恒常性の維持のために，局所の調節因子として作用している可能性がある[12)]．従って，気管支喘息の病態を論ずるには，気道収縮性物質ばかりではなく，拡張性物質の果たしている役割やその異常という点にも着目する必要がある．今回筆者は，気道収縮に対する防御反応としての拡張性プロスタグランジンの役割をより明確にするために，モルモットにヒスタミンによる気道収縮を生じさせ，その後の気道の回復過程を観察した．収縮後の気道局所においてアラキドン酸代謝がどのように動いているかを，サイクロオキシゲナーゼ阻害剤であるインドメサシン，選択的トロンボキサン合成酵素阻害剤である OKY-046（(E)-3-(4-(1-imidazoylmethyl) phenyl) 2-propenoic acid hydrochloride monohydrate）[13)]，および 5-リポキシゲナーゼ阻害剤である AA-861（2, 3, 5-trimethyl-6-(12-hydroy-5, 10-dodecadenyl)-1, 4-benzoquinone）[14)]を用いて検討し，興味ある知見を得たので，報告する．

材料および方法

I．実験動物

290～510 g の Hartley 系雄モルモット（三協ラボ（富山））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℃，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された動物を実験に供した．

II．実験装置および測定項目

実験装置のブロックダイアグラムを図1に示した．ethyl carbamate（urethan）500 mg/kg, α-chloralose 50 mg/kg の腹腔内投与によってモルモットを麻

Abbreviations: Cdyn, dynamic compliance; IDM indomethacin; LT, leukotriene; Pao, pressure at airway opening; Peso, esophageal pressure; PG, prostaglandin; R_L, lung resistance; TLC, total lung capacity; Tx, thromboxane; $\dot{V}$, flow rate; V, volume.

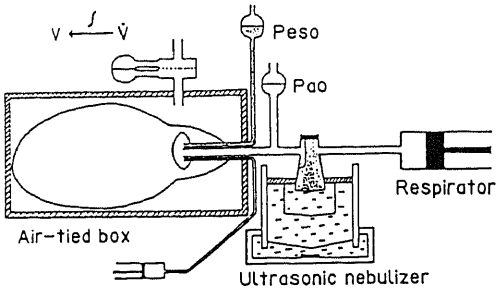


Fig. 1. Design of experimental system. Peso (esophageal pressure), Pao (pressure at airway opening), $\dot{V}$ (flow rate) and V (volume) were simultaneously recorded.

酔した後，胸骨上縁より1横指頭側で気管切開を行な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（Harvard 社製 Model 1680 (South Natic, U.S.A.)）にて陽圧呼吸を行なった．また，左頸静脈にカテーテルを留置し，suxamethonium (succinylcholine) 1 mg/kg を静注した．1回換気量は 10 ml/kg，呼吸数は毎分 60 回とした．装置の死腔は 0.5 ml である．気管カニューレの側圧（Pao, pressure at airway opening）は，差圧トランスデューサー（日本光電社製 Model TP603T（東京））を用いて測定した．食道内圧（Peso, esophageal pressure）は，気管切開部で食道を切開し，先端から 5.0 mm 間隔で2つの側孔をもつポリエチレンチューブ（外径 1.5 mm，内径 1.0 mm）を水で満たして挿入し，低圧用差圧トランスデューサー（日本光電社製 Model MPU-0.1A（東京））にて測定した[15]．また，気流速度（$\dot{V}$, flow rate）は，体プレチスモグラフにとりつけた小動物用 Lilly 型ニューモタコグラフ（日本光電社製 Model TV241T（東京））および低圧用差圧トランスデューサー（日本光電社製 Model TP602T（東京））により測定し，これを電気的に積分して換気量（V, volume）を求めた．上記の4つのパラメーターはレクチコーダー（日本光電社製 Model P-0770C（東京））に連続描記し，Amdur らの方法[16]に従い作図法により肺粘性抵抗（R_L, lung resistance）と動肺コンプライアンス（Cdyn, dynamic compliance）を算出した．R_L と Cdyn は肺気量に依存するため，R_L は体重（kg）を乗じ，Cdyn は体重（kg）で除した値を用いた[5]．

III．薬物の収入負荷

薬物（ヒスタミン）は，南ら[17]が開発した小動物用定量的吸入負荷装置を用いて，呼吸状態を変化させることなく，tidal breathing 法で吸入負荷した．

IV．ヒスタミン吸入量の決定

体重 360～450 g（平均 430 g）のモルモット8匹を用いて，ヒスタミンの累積用量反応曲線（cumulative dose-response curve）を作成した．吸入用ヒスタミン溶液は，histamine dihydrochloride を生理食塩水で溶解して 1.0 mg/ml の濃度としたものを用いた．気道状態をできる限り一定にするため，1回換気量の2～3倍の深吸気（TLC maneuver）を行ない，その1分後にデータを記録して負荷前のコントロールとし，その後，ヒスタミン溶液を正確に3秒間（本装置の分時エアロゾル負荷量は 15 μl/min であり[17]，3秒間の吸入ではヒスタミン負荷量は 0.75 μg となる）吸入させ，その1分後にデータを記録した．ひき続いて3分後に再び TLC maneuver を行ない，その3分後に5秒間（1.25 μg）吸入負荷して同様の測定を行ない，以下同様に7秒間（1.75 μg），10 秒間（2.50 μg），15 秒間（3.75 μg），20 秒間（5.00 μg），と順に吸入負荷を行なってデータを記録した．累積用量反応曲線から，すべてのモルモットにおいて気道の最大収縮を生じる最小限のヒスタミン量を求め，以下の実験における吸入負荷の投与量とした．

V．ヒスタミン吸入後の気道反応に及ぼす各種薬剤の効果

1）インドメサシンの効果

i）インドメサシン投与群

320～490 g（平均 416 g）のモルモット9匹を用いた．TLC maneuver の3分後に 1 mg/ml のヒスタミンを 20 秒間（5.00 μg）吸入し，1分後のデータをピーク値とした．そこで直ちに 0.2% Na_2CO_3 溶液で溶解したインドメサシン 10 mg/kg を右頸静脈より静注し，その後の 40 分間の気道反応を観察した．

ii）コントロール群

290～510 g（平均 404 g）のモルモット9匹を用いた．インドメサシンの溶解液に用いた 0.2% Na_2CO_3 溶液は pH 11.2 と強アルカリ性であり，インドメサシン溶液は pH 7.7 とほぼ中性であったことから，対照液としては生理食塩水を用いた．インドメサシン溶液の代わりに生理食塩水を用いた以外は，インドメサシン投与群と全く同様に実験を行なった．

iii）インドメサシン投与時の血圧の変化と肺 wet/dry ratio について

ヒスタミンを比較的大量に吸入させるため，全身状態の指標としてインドメサシン投与群およびコントロール群の各6匹において，血圧の変動を測定した．また，Cdyn の測定は肺水腫が生じた場合に影響を受けるが，麻酔・人工換気下のモルモットでは経時的に徐々に肺水腫が生じると言われており，さらに大量のヒスタミン吸入により肺血管の透過性が亢進する可能性も考えられる．インドメサシンがこれらの肺水腫に

影響を及ぼしているか否かを検討するために，実験終了後に，モルモット肺を摘出して重量を測定し，乾燥器にて十分に乾燥させた後再び重量を測定して，wet/dry ratio を求めた．

2）OKY-046 の効果

i）OKY-046 投与群

320～490 g（平均 419 g）のモルモット 8 匹を用いた．インドメサシン投与群と同様に 1 mg/ml のヒスタミン溶液 20 秒間（5.00 μg）吸入による反応のピーク後，直ちに生理食塩水にて溶解した OKY-046 を 10 mg/kg，右頸静脈より静注し，40 分間の気道状態を観察した．

ii）コントロール群

310～490 g（平均 390 g）のモルモット 8 匹を用いた．OKY-046 溶液の代わりに生理食塩水を用いた以外は，OKY-046 投与群と全く同様に実験を行なった．

3）AA-861 による影響

i）AA-861 投与群

350～470 g（平均 418 g）のモルモット 9 匹を用いた．実験開始 1 時間前に，5％アラビアゴム懸濁液に溶解した AA-861 を 100 mg/kg 経口投与した．ヒスタミン 5.00 μg の吸入を行なって気道を収縮させ，ピーク後 40 分間の気道状態を観察した．

ii）コントロール群

340～480 g（平均 423 g）のモルモット 9 匹を用い，実験開始 1 時間前に AA-861 投与群と同量のアラビアゴム懸濁液を経口投与し，同様にヒスタミンを吸入させ，ピーク後 40 分間の気道状態を観察した．

VI. 使用薬物

使用した薬物は以下の通りである．すなわち，Histamine dihydrochloride（和光純薬工業（大阪）），Indomethacin（IDM）（Sigma（St. Louis, U.S.A.）），Ethyl carbamate（urethan）（和光純薬工業（大阪）），α-chloralose（和光純薬工業（大阪）），suxamethonium（succinylcholine）（山之内製薬（東京）），OKY-046（キッセイ薬品工業（松本）），AA-861（武田薬品工業（大阪）），Arabic gum（和光純薬工業（大阪）），など．

VII. 評　価

histamine 吸入負荷の 1 分後の測定値をピーク値とし，薬物または生理食塩水の静注後（AA-861 投与の場合はピーク後），1，3，5，7，10，15，20，30，40 分の Cdyn および R_L を求め，負荷前の値に対する各時間の値を％ Cdyn，％ R_L で表わした．薬物投与群とコントロール群の比較は，ノンパラメトリック法（Mann-Whiteny の U-test）を用いて，薬物静注後の各時間についての検定を行なった．両側検定で $p \leqq 0.05$ 以下を有意と判定した．

成　績

I．ヒスタミン吸入量の決定（累積用量反応曲線の作成）

ヒスタミンによる累積用量反応曲線を図 2a，b に示す．Cdyn（体重で除した値）は，前値 4.45±1.70（平均値±標準偏差）（ml/cmH_2O・kg）から，3.75 μg の吸入にて全例でほぼ最低値（0.15±0.05 ml/cmH_2O・kg，3.5±1.0％）となり，その後さらに吸入量を追加してもほとんど変化はなかった．また固体差も比較的小さく，ほぼ一様の結果が得られた．R_L（体重を乗じた値）は前値が 0.158±0.025（cmH_2O・sec・kg/ml）で，3.75～6.25 μg の吸入でほぼ最大値（1.48±0.55 cmH_2O・sec・kg/ml，942±354％）となり，それ以上の負荷でもプラトーとなる傾向が見られた．また，Cdyn に比して固体差が大きかった．以上の結果から，実験に使用するモルモットの全例に気管支の最大収縮を生じさせる目的で，ヒスタミンの吸入量は 1 mg/ml を 20 移間吸入（5.00 μg）と設定した．

II．ヒスタミンによる気管支の最大収縮後の回復過程について

1．インドメサシン投与群（IDM 群）とコントロール群（C 群）の比較

1）Cdyn の変化について

ヒスタミン吸入負荷前の Cdyn の値は，IDM 群 4.75±2.34（ml/cmH_2O・kg），C 群 3.89±2.69（ml/cmH_2O・kg）であり，負荷後のピーク値（％ Cdyn）は，IDM 群 1.7±0.6％，C 群 2.2±0.6％と，有意な差は認めなかった．しかし，C 群では 1 分後 3.4±1.1％，3 分後 5.0±2.2％，5 分後 6.6±3.5％，7 分後 8.1±3.8％，10 分後 8.6±4.0％，15 分後 13.8±6.8％，20 分後 16.1±6.1％，30 分後 23.0±10.8％，40 分後 30.5±18.5 と回復しているのに対して，IDM 群では，1 分後 1.8±0.7％，3 分後 2.4±0.9％，5 分後 3.4±1.0％，7 分後 3.4±0.6％，10 分後 3.8±1.1％，15 分後 4.7±1.3％，20 分後 7.3±2.5％，30 分後 10.4±2.5％，40 分後 17.6±5.8％と，インドメサシン静注の 1 分後より C 群に比して有意に回復過程が遅延し，以下 5，7，10，15，20，30 分と有意差が認められた（$p < 0.02$～0.05，図 3a）．

2）R_L の変化について

ヒスタミン吸入負荷前の値は，IDM 群 0.168±0.040（cmH_2O・sec・kg/ml），C 群 0.188±0.068（cmH_2O・sec・kg/ml）であり，負荷後のピーク値（％ R_L）は IDM 群 1664±873％，C 群 1545±684％と，いずれも有意差は認められなかった．インドメサシンあ

るいは生食の静注後も，40分間の観察で両群間に有意差は見られなかった（図3b）.

3）血圧の変動およびwet/dry ratioについて

インドメサシン投与実験中の血圧の変化を図4に示す．前値はIDM群76±6 mmHg, C群68±7 mmHgで，吸入による反応のピーク時に血圧は一時低下するが，すぐに回復して3分後にはやや上昇し，その後，実験終了まではほとんど変動はなかった．また，IDM群とC群で有意差は認められなかった．また，wet/dry ratioは表1に示すようにIDM群4.43±0.22，C群4.48±0.26で，両群間に有意差は認められなかった．

2．OKY-046投与群（OKY群）コントロール群

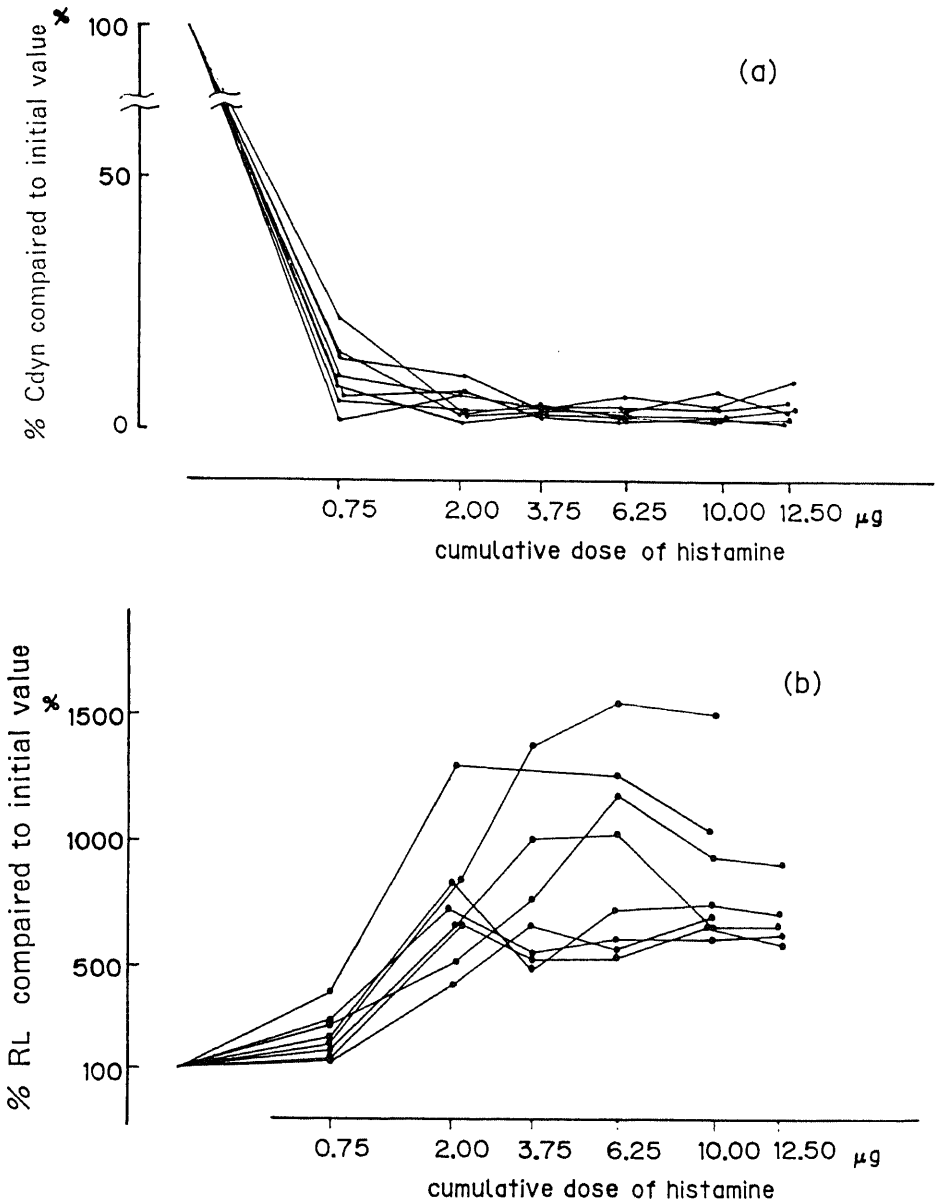


Fig. 2. Histamine dose-response curves for 8 animals.
(a) % Cdyn compaired to initial value is plotted on ordinate and cumulative dose of histamine on abscissa. % Cdyn is plotted on an arithmetic scale and histamine is on a logalismic scale. (b) % R_L compaired to initial value is plotted on ordinate and histamine dose on abscissa.

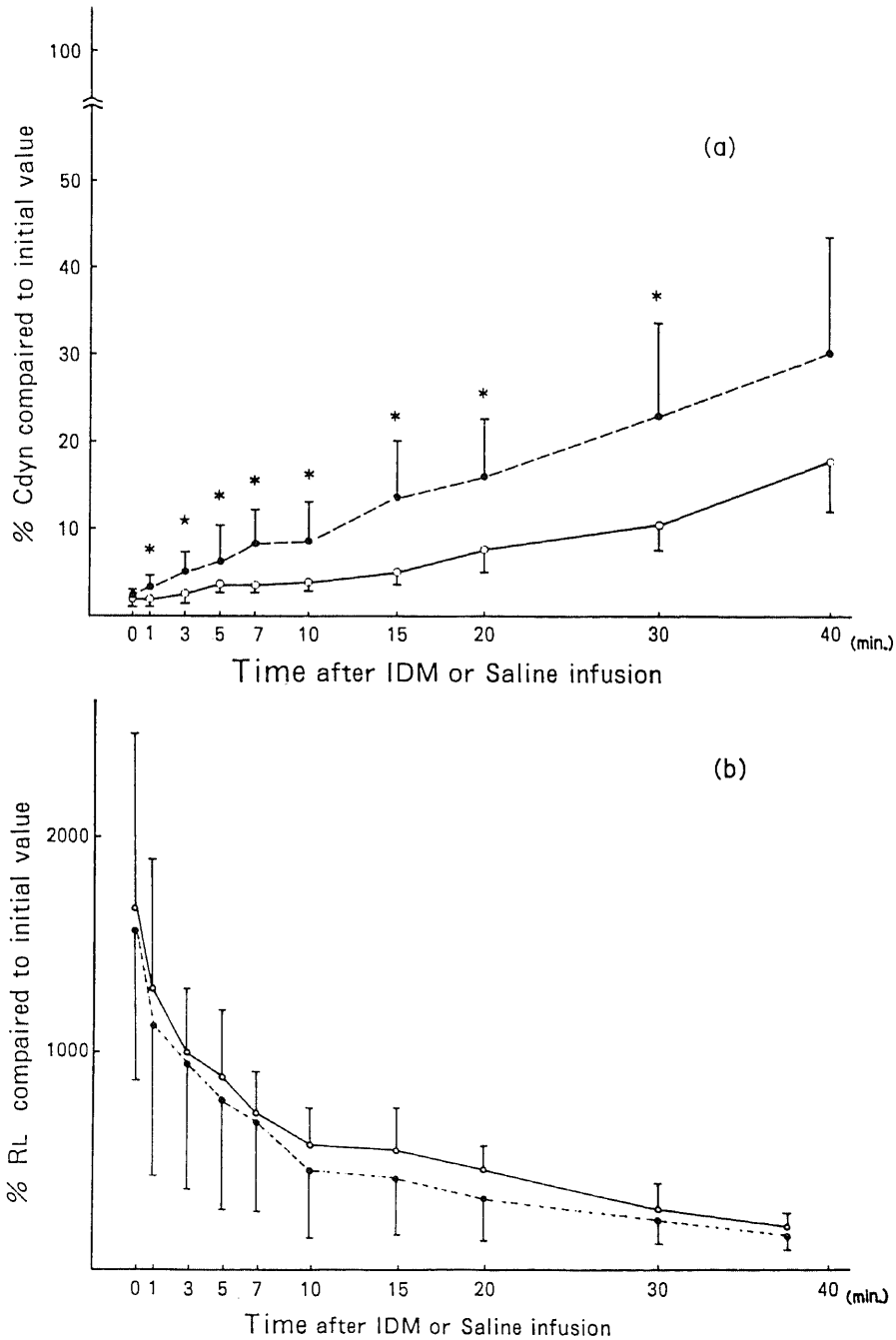


Fig. 3. Effect of indomethacin on Cdyn (a) and R_L (b) in the recovery process from the maximum bronchoconstriction induced by histamine inhalation. (a) Open circles (○——○) represent the mean ± SD of % Cdyn in 9 animals which were infused 10 mg/kg of indomethacin just after the peak of the response, and closed circles (●……●) represent the mean ± SD of % Cdyn in 9 control animals. The recover of Cdyn was significantly delayed by infusion of indomethacin (* : $p<0.02$, ★ : $p<0.05$). (b) Open circles and closed circles represent the mean ± SD of % R_L in IDM group and control group respectively. There was no significant difference between them.

(C群) の比較

1) Cdynの変化について

ヒスタミン吸入負荷前のCdynの値は，OKY群2.16±1.43 (ml/cmH_2O・kg)，C群2.66±0.73 (ml/cmH_2O・kg)で，負荷後のピーク値 (% Cdyn)はOKY群2.7±1.4%，C群2.9±1.1%で有意差なく，ピーク直後のOKY-046静注でもその後の回復過程はコントロールとの間に全く差は見られなかった (図5a).

2) R_Lの変化について

ヒスタミン吸入負荷前の値はOKY群0.189±0.051 (cmH_2O・sec・kg/ml)，C群0.168±0.031 (cmH_2O・sec・kg/ml) で，負荷後のピーク値 (% R_L) はOKY群1696±626%，C群1706±623%であり両群間に有意差は認められなかった．さらに，その後の40分間の観察でも両群間に差は見られなかった (図5b).

3．AA-861投与群 (AA群) とコントロール群 (C群) の比較

1) Cdynの変化について

ヒスタミン吸入負荷前のCdynの値は，AA群2.89±1.34 (ml/cmH_2O・kg)，C群3.77±1.44 (ml/cmH_2O・kg) で，負荷後のピーク値 (% Cdyn) は，AA群2.5±0.9%，C群3.3±1.1%で有意差なく，その後の回復過程においても両群間に差は見られなかった (図6a).

2) R_Lの変化について

ヒスタミン吸入前のR_Lの値は，AA群0.747±0.344 (cmH_2O・sec・kg/ml)，C群0.502±0.315

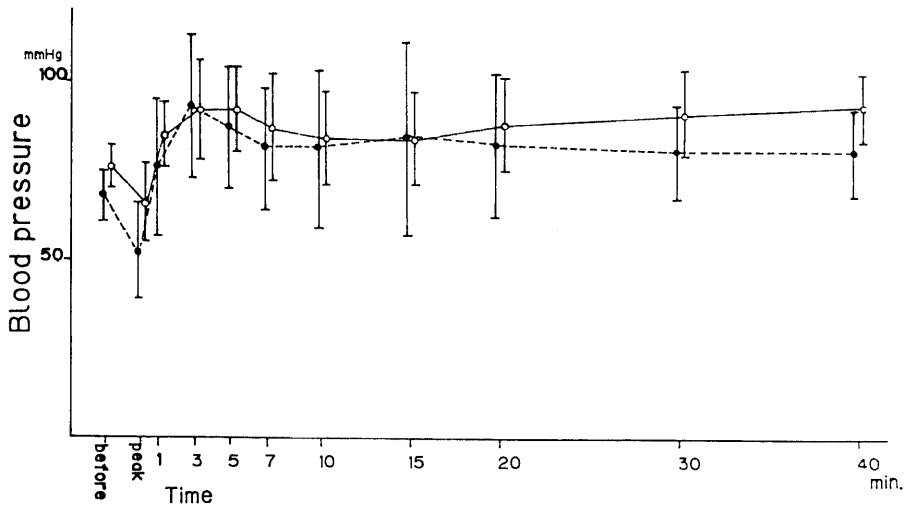


Fig. 4. Change of blood pressure during the experiments in which indomethacin or saline were infused just after the peak of response to histamine inhalation. Open circles ane closed circles represent the mean ± SD of blood pressure in IDM group and control group respectively. There was no significant difference between the two groups.

Table 1. Wet/Dry ratio of the lung weight after the experiments in which indomethacin or saline were infused just after the peak of response to histamine inhalation

		Wet (g)	Dry (g)	Wet/Dry ratio
IDM group	(n=6)	2.95±0.15	0.67±0.05	4.43±0.22
Cont. group	(n=6)	2.86±0.20	0.64±0.05	4.48±0.26
differences		N.S	N.S	N.S

IDM group means indomethacin-infused group and Cont. group means saline infused group. Each value represents mean±SD. There was no significant difference between the two groups.

(cmH_2O・sec・kg/ml) で，負荷後のピーク値 (% R_L) は，AA 群 1998±397%，C 群 1761±701%で有意差はなく，その後の回復過程にも両群間に差は見られなかった (図 6b).

考　　察

気道の緊張には，自律神経系，内分泌系，アラキドン酸代謝産物など，多くの因子が関与している．コリ

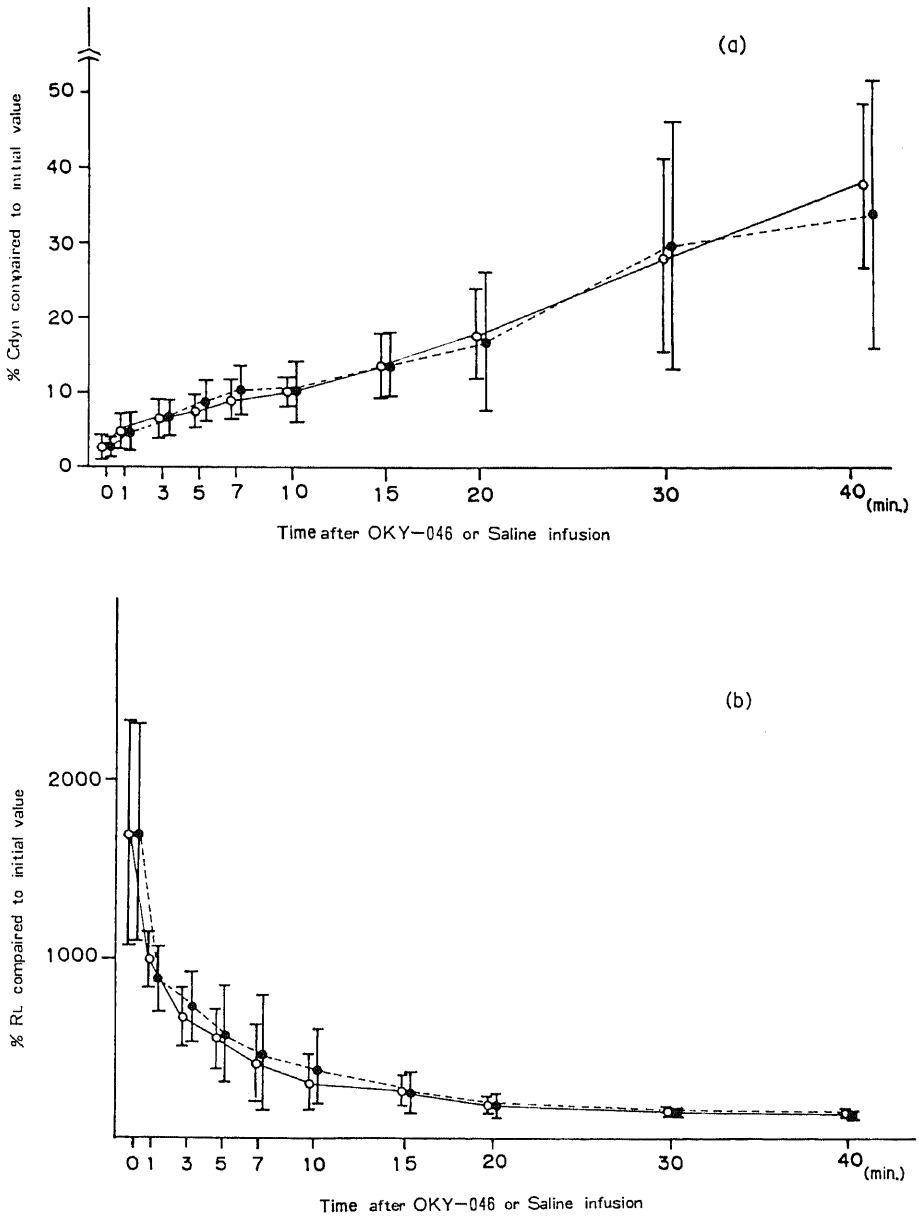
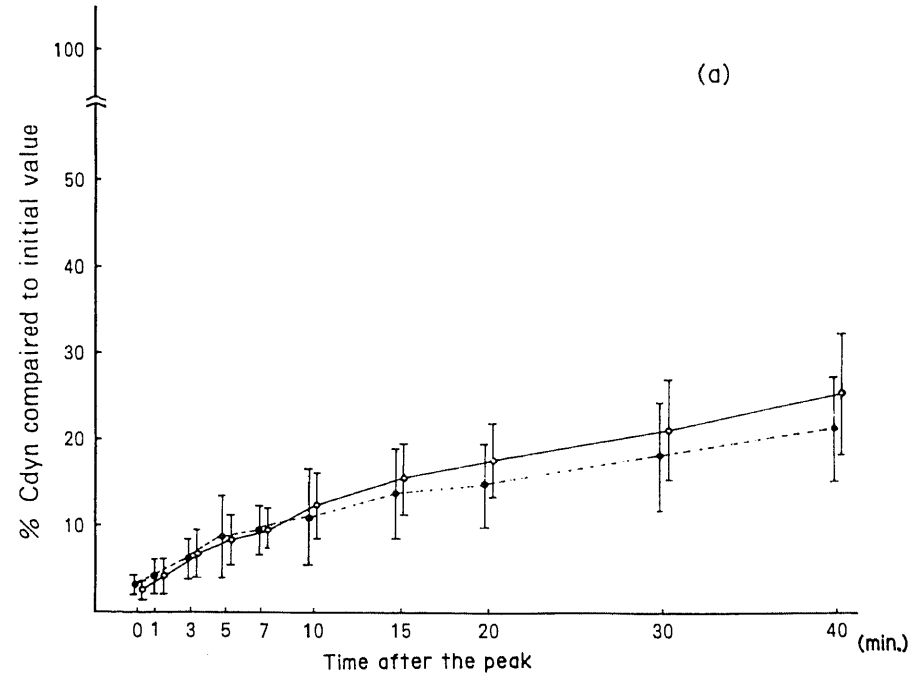


Fig. 5. Effect of OKY-046 on Cdyn (a) and R_L (b) in the recovery process from the maximum bronchoconstriction induced by histamine inhalation. Open circles represent the mean ± SD of % Cdyn (a) or R_L (b) in 8 animals which were infused 10 mg/kg of OKY-046 just after the peak of the respose, and closed circles represent the mean ± SD of % Cdyn (a) or R_L (b) in 8 control animals. There was no significant difference between the two groups.



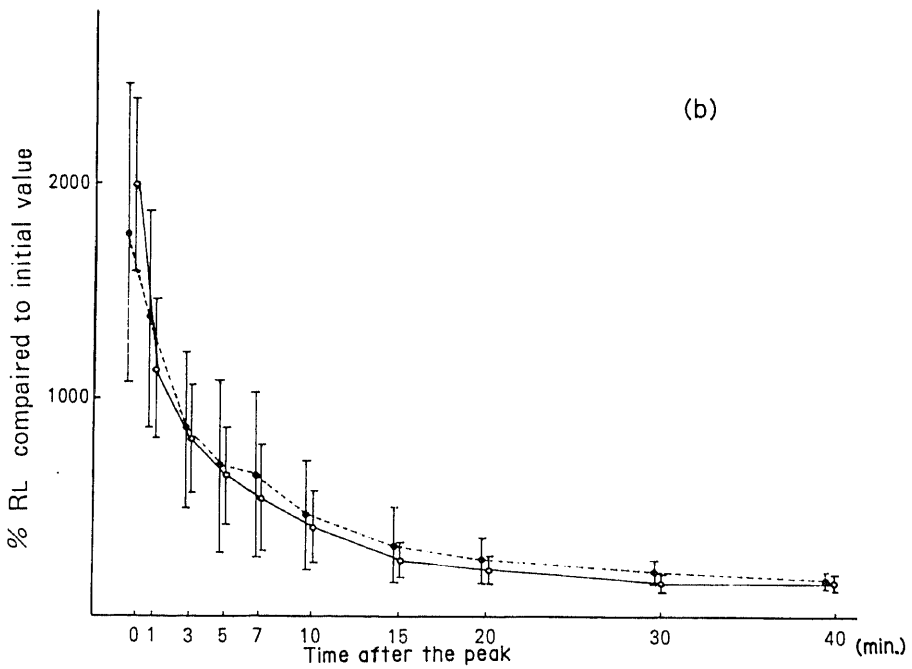


Fig. 6. Effect of AA-861 on Cdyn (a) and R_L (b) in the recovery process from the maximum bronchoconstriction induced by histamine inhalation. Open circles represent the mean ± SD of % Cdyn (a) or R_L (b) in 9 animals which were administered 100 mg/kg of AA-861 orally 1 hr before the experiment, and closed circles represent the mean ± SD of % Cdyn (a) or R_L (b) in 9 control animals. There was no significant difference between the two groups.

ン作動性神経は気道平滑筋を収縮させ，一方交感神経は迷走神経節に作用して，迷走神経節前線維末端からのアセチルコリン分泌を抑制している[18]．また，非アドレナリン作動性抑制神経は気道平滑筋の収縮に対して抑制的に働き[18)19]，自律神経系では，最も有力な気道拡張作用を有する可能性も示唆されている[20)21]．内分泌系では，副腎由来のアドレナリンは β_2 受容体を介して気道平滑筋を弛緩させるし，ステロイドホルモンが多くの気道反応や免疫反応を修飾している事は衆知の事実である．

アラキドン酸代謝産物では，リポキシゲナーゼ系の leukotriene C_4, D_4, E_4 (LTC_4, LTD_4, LTE_4)[5]ならびにサイクロオキシゲナーゼ系の prostaglandin D_2, $F_2\alpha$ (PGD_2, $PGF_2\alpha$) および thromboxane A_2 (TxA_2)[6]には気道収縮作用があるが，同じサイクロオキシゲナーゼ系の中でも prostaglandin I_2 (PGI_2)[7]とその代謝産物である 6-keto-PGE_1[8]は気道平滑筋に対して拡張性に作用する．PGI_2 は定常状態の気道に対しては影響は少ないとも報告されている[22]が，セロトニンによる気道攣縮に対しては寛解作用が認められており[23]，収縮した状態の気道には拡張性物質として作用している可能性が高い．prostaglandin E_2 (PGE_2) に関しては，拡張性作用[9)~12]と収縮性作用[24)25]の両者が言われているが，平滑筋の緊張の状態によってもその作用が異なるとの報告[26]もあり，一定していない．しかしながら，PGE_2 は拡張性作用物質であるとする意見の方が一般的である．さらに，上記の諸因子には種々の相互作用が存在し，様々な影響を及ぼしあっている[27)~31]．

以上のように気道の緊張には多くの因子が複雑に関与し合っているため，in vivo の実験としてはなるべく覚醒時に近い状態で行なうのが望ましい．すなわち，pentobarbital のような自律神経系を抑制する麻酔方法[32)~34]では，生体反応を忠実に反映しない可能性がある．本研究では麻酔剤として urethan と α-chloralose を用いたが，この方法でも多少は迷走神経の緊張は低下する[32]ものの，ヒスタミン吸入時の迷走神経反射はほとんど抑制されないとされている[35]．

ヒスタミン吸入による気道反応については，いくつかの機序があげられている．まず第一には気道平滑筋に対する直接の収縮作用であり，第二には気道の刺激受容体を介しての迷走神経反射である[36)37]．また，histamine と迷走神経系との相互作用[37)38]も存在し，迷走神経末端からのアセチルコリン遊離促進作用やアセチルコリンとの相乗作用[39]などが言われている．直接作用を除いては，いずれも迷走神経が関与した反応である．自律神経を介した反応がアラキドン酸代謝を修飾している可能性は否定できないが，しかしながらヒスタミン吸入による気道収縮に，アラキドン酸代謝産物が直接関与しているという報告はない．

今回の実験は，ヒスタミンによる気道収縮後の回復過程の観察が目的であったため，すべてのモルモットに気道の最大収縮 (maximum bronchoconstriction) を生じさせ得る量のヒスタミンを負荷した．ヒスタミンに対する反応には個体差がある[40)41]ことと，気道収縮に対する防御反応をみるには強力な収縮を起こさせた方が有効であると考えられたからである．そこで負荷量決定のため，まず用量反応曲線を作成したが，Cdyn ではばらつきが小さく，R_L ではそれが大きかった（図2）．これは，Cdyn が比較的末梢側，R_L が中枢側の気道状態を反映している[16]ことから，比較的太い気管支に分布しているとされているコリン作動性神経[18]の緊張の個体差が反映された可能性が考えられる．また，個々の用量反応曲線は一定レベルでプラトーとなっており，気道収縮にはある一定の限界があることが示唆される．これらの結果は，Hulbert ら[42]の報告したモルモットにおける histamine dose-response curve の結果とほぼ一致した．

Sterk ら[43]は，正常人に 0.5 mg/ml から 256 mg/ml までのメサコリン吸入負荷を行ない，気道収縮には限界が存在すること（反応が一定レベルでプラトーとなること）を partial flow-volume curve を用いて証明している．また，Woolcock ら[44]は，正常人と軽症の喘息患者で，ヒスタミン負荷による1秒量の低下がやはりプラトーに達することを示している．このように気道収縮がある程度以上には進行しないことの機序として，自律神経や内分泌系，プロスタグランジンなどによる防御機構が想定される．Woolcock らの結果をみると，ヒスタミン負荷による1秒量低下のプラトーレベルは，喘息患者の方が正常者よりも低下の程度が強く，気管支喘息において，気道収縮に対する防御機構の異常が存在する可能性が示唆されて，興味深い．正常人における防御機構の存在は証明されてはいない[45]が，そのような防御機構は，気道収縮後の回復過程にこそ機能しているという可能性は十分に考えられる．自律神経系や内分泌系の役割に関しては，McCulloch ら[46]がモルモットで交感神経性の反応性気管支拡張作用が存在することを示し，また Colebatch ら[47]はネコを用いて，副腎由来のエピネフリンがヒスタミン静注による気道反応を軽減すると報告している．さらに Drazen[48]はモルモットの Cdyn を指標として同様の結果を示し，気道収縮に対する反応における副腎性および非副腎性のアドレナリン作動性物質の関与を証明している．

プロスタグランジン系に関しては，in vitroでは気道平滑筋収縮時に，その断端より，PGEが遊離されることが報告されている[2]．またOrehek[11][49]は内因性のPGE_2 $PGF_{2\alpha}$が平滑筋の緊張を微妙に修飾していると述べており，さらに井上[50]はネコを用いたin vivo実験で，インドメサシン前投与によりLTD_4の収縮反応が遷延し，迷走神経刺激による反応も亢進することを示し，自己調節としての拡張作用物質としてPGEを想定している．

一方，Shoreら[51]のイヌ気道平滑筋を用いたin vitroの実験によるとヒスタミンによる平滑筋収縮時の主なアラキドン酸代謝産物は，PGI_2の代謝産物である6-oxo-$PGF_{1\alpha}$であり，また，外因性PGI_2により平滑筋が弛緩することを確認している．さらに，インドメサシン前投与によって収縮反応が増強することを示し，拡張性プロスタグランジンとしてのPGI_2の役割を強調している．Leitchら[52]の報告でも，モルモットのLTC_4吸入による気道攣縮がインドメサシンの前投与によって増強され，さらに，収縮後の回復過程もCdynにおいて遅延している．しかしながらLTC_4吸入は，我々の検討でもアラキドン酸代謝を直接刺激することが認められており[53]，このことから拡張性物質が生体の自然な反応によって産生されたと結論づけることはできない．気道攣縮が生じた場合に，これに抵抗するように拡張性プロスタグランジンが生成されることを示唆する傍証は，最近いくつか報告されている．Shoreら[54]のin vivoの実験によると，麻酔犬でヒスタミンを反復吸入させるとヒスタミンに対する反応性が低下する（tachyphylaxis）が，このtachyphylaxis効果はインドメサシン投与によって消失し，tachyphylaxisの機序として，サイクロオキシゲナーゼ産物の関与が考えられる．また，O'Byrneら[55]は喘息患者に運動負荷を行ない，exercise-induced bronchoconstriction（運動負荷後の1秒量FEV_1の低下）が，連続した2回目の負荷では軽減することを示し，さらにこの2回目の気道収縮に対する抑制反応も，インドメサシン投与により消失したと報告しており，初回の気道収縮後に拡張性プロスタグランジンが生成された可能性が示されている．

今回の我々の実験では，モルモットにその個体にとっては最大と思われる気道攣縮を生じさせ，その直後にインドメサシンを静注することにより，気道の回復過程がCdynにおいて有意に遅延した．また，インドメサシン投与の有無によって肺のwet/dry ratioに差がなかったことから，この結果は肺水腫の要素の関与はなく，気道平滑筋の収縮の状態を反映したものと考えられる．佐賀の報告[56]によれば，インドメサシンは静注直後より，cyclooxygenaseを阻害する速効性があり，本実験においても静注1分後から，インドメサシンによって気道収縮後の回復過程が有意に抑制された．Brinkら[57]は，正常モルモットにおいてインドメサシンはヒスタミン吸入に対する反応性を変化させなかったと報告しており，収縮時と収縮後ではアラキドン酸代謝の動態が異なると考えられる．また，選択的トロンボキサン合成酵素阻害剤OKY-046[13]の気道収縮直後の投与は，回復過程を改善させることなく何らの影響も及ぼさなかったことから，TxA_2は気道収縮後の回復過程においてはほとんど産生されていないと考えられた．従って，気道収縮後にはアラキドン酸代謝のうちのサイクロオキシゲナーゼ系が賦活化されており，しかもそれが収縮性物質ではなく拡張性プロスタグランジンを産生する方向へ流れている可能性が示されたと考えられる．さらに，5-リポキシゲナーゼ阻害剤であるAA-861[14]を前投与した今回の実験でも，ヒスタミンによる気道の収縮およびその回復過程に有意な変化はみられず，今回の一連の実験では，5-リポキシゲナーゼ産物の関与はほとんどなかったと考えられる．また，インドメサシンによるサイクロオキシゲナーゼ阻害のためにリポキシゲナーゼ産物が増加するのではないかとの説[58]もあったが，Shoreらはin vitroの実験で，サイクロオキシゲナーゼと5-リポキシゲナーゼを同時に阻害した場合と，サイクロオキシゲナーゼ阻害剤単独の場合とを比較し，ヒスタミンによる気道平滑筋の収縮に有意差がないことを示して，そのような仮説を否定している[51]．以上のことから，インドメサシンによる気道の回復過程の遅延効果は，気道収縮に対して反応性に局所で産生されるPGE_2やPGI_2などの拡張性プロスタグランジンの産生が抑制されたためと考えられ，これらの物質が気道収縮後の回復過程に重要な役割を演じているものと推測される．また，R_Lでは有意な差はなく，Cdynで著明に有意差がみられたことは，内因性プロスタグランジンによるhomeostasis機構が，比較的末梢気道のレベルに働いていたことを示唆するものと思われる．前述したLeitchらの結果でも，LTC_4収入による気道収縮の経時的変化をみると，気道の回復過程はインドメサシンの前投与によりCdynにおいては有意に遅延しているが，R_Lでは有意差はみられておらず，今回の筆者の結果と一致している[52]．

重症および難治性喘息においては，最近，末梢気道病変が重要視されており，喘息発作（気道収縮）の遷延化の機序のひとつに，このような末梢気道レベルにおける拡張性プロスタグランジンの機能異常も考えられ，非常に興味深いところである．その作用の主体が

PGE_2 であるか PGI 系であるかについては未だ研究段階であり，動物の種によっても中心的役割を果たしている物質が異なっている可能性もある．これらの物質の由来は，気道平滑筋それ自体や，低酸素刺激による肺血管からの産生[59]，自律神経末端からの遊離など様々な可能性が考えられるが，詳細なメカニズムに関しては今後の検討課題である．

近年，気管支喘息における病態とくに気道過敏性亢進の原因として，種々のケミカルメディエーターによる過剰刺激（hyper-stimulation）が注目され，Fujimura ら[60]は，なかでも TxA_2 の関与を強調している．しかし一方で，PGI_2 が気道の反応性を減弱したとの報告もあり[61]，今後は今回示したような防御機構の存在も考慮した上で，相対的なバランスという観点からアラキドン酸代謝産物の役割を見直して行く必要がある．また，サイクロオキシゲナーゼ阻害効果のある非ステロイド性抗炎症剤は，ヒトでは気道過敏性を抑制する作用が報告されているが[62][63]，今回の実験で示されたように，一旦気道平滑筋の収縮が生じた場合には，その防御反応として局所で産生されるべき拡張性プロスタグランジンの産生を抑制し，発作を難治化する可能性が考えられ，臨床上喘息患者に使用する場合には注意を要すると思われた．

結　　論

ハートレー系雄モルモットを urethan 500 mg/kg, chloralose 50 mg/kg にて麻酔し，Cdyn, R_L を測定してヒスタミンによる気道収縮後の回復過程を観察し，以下の結果を得た．

1．気道の最大収縮の直後にインドメサシン 10 mg/kg を静注することにより，Cdyn の回復過程がその1分後より有意に遅延した．R_L では有意差はみられなかった．

2．OKY-046 10 mg/kg の静注は，Cdyn および R_L の回復過程には影響を及ぼさなかった．

3．AA-861 100 mg/kg を実験開始1時間前に経口投与しても，Cdyn と R_L の反応および回復過程は影響されなかった．

以上のことから，気道収縮時には末梢気道において PGE_2 や PGI_2 などの拡張性プロスタグランジンが産生され，気道の恒常性維持のために作用していると考えられた．

謝　　辞

稿を終える臨み，御指導，御校閲下さいました松田保教授に深謝致します．また常に多大な御協力をいただきました金森一紀先生，藤村政樹先生並びに呼吸器研究室の各位に深く謝意を表します．

文　　献

1) **Schulman, E. S., Adkinson, N. F. Jr. & Newball, H. H.**: Cyclooxygenase metabolites in human lung anaphylaxis: airway vs. parenchyma. J. Appl. Physiol., **53**, 589-595 (1982).

2) **Hitchcock, M.**: Stimulation of the antigen-induced contraction of guinea-pig trachea and immunological release of histamine and SRS-A from sensitized guinea-pig lung by (2-Isoprophyl-3-indolyl)-3 pyridyl ketone (L8027) and indomethacin. Br. J. Pharmac., **71**, 65-73 (1980).

3) **Edmonds, J. F., Berry, E. & Wyllie, J. H.**: Release of prostaglandins caused by distension of the lung. Brit. J. Surg., **56**, 622-623 (1969).

4) **Piper, P. J. & Seale, J. P.**: Non-immunological release of slow-reacting substance from guinea- pig lungs. Br. J. Pharmac., **67**, 67-72 (1979).

5) **Drazen, J. M. & Austen, K. F.**: Effects of intravenous administration of slow-reacting substance of anaphylaxis, histamine, bradykinin, and prostaglandin $F_2\alpha$ on pulmonary mechanics in the guinea pig. J. Clin. Invest., **53**, 1679-1685 (1974).

6) **Horton, E. W.**: Prostaglandins and smooth muscle. Br. Med. Bull., **35**, 295-300 (1979).

7) **Bianco, S., Robuschi, M., Ceserani, R. & Gandolfi, C.**: Effects of prostacyclin on aspecifically and specifically induced bronchoconstriction in asthmatic patients. Eur. J. Respir. Dis. [Suppl.], **106**, 81-87 (1980).

8) **Spannhake, E. W., Levin, J. L., Hyman, A. L. & Kadowitz, P. J.**: 6-keto PGE_1 exhibits more potent bronchodilatory activity in the cat than its precursor, PGI_2. Prostaglandins, **21**, 267-275 (1981).

9) **Schneider, M. W. & Drazen, J. M.**: Comparative in vitro effects of arachidonic acid metabolites on tracheal spirals and parenchymal strips. Am. Rev. Respir. Dis., **121**, 835-842 (1980).

10) **Krell, R. D.**: Pharmacologic characterization of isolated canine bronchial smooth muscle. Eur. J. Pharmacol., **49**, 151-155 (1978).

11) **Orehek, J., Douglas, J. S., Lewis, A. J. & Bouhusy, A.**: Prostaglandin regulation of airway smooth muscle tone. Nature New Biology, **245**, 84-85 (1973).

12) **Piper, P. & Vane, J.**: The release of pro-

staglandins from lung and other tissues. Ann. N. Y. Acad. Sci., **180**, 363-385 (1971).

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

14) Yoshimoto, T., Yokoyama, C., Ochi, K., Yamamoto, S., Maki, Y., Ashida, Y., Terao, S. & Shirishi, M.: 2, 3, 5, -trimetyl-6-(12-hydroxy-5, 10-dodecadinyl)-1, 4-benzoquinone (AA-861), a selective inhibitor of the 5-lipoxygenase reaction and the biosynthesis of slow-reacting substance of anaphylaxis. Biochim. Biophys. Acta., **713**, 470-473 (1982).

15) 藤村政樹: In vivo モルモットにおける Slow-Reactiong Substance of Anaphylaxis (SRS-A)による気道反応とステロイドの抑制作用. アレルギー, **32**, 365-375 (1983).

16) Amdur, M. O. & Mead, J.: Mechanics of respiration in unanesthetized guinea pig. Am. J. Physiol., **192**, 364-368 (1958).

17) 南 真司, 岡藤和博, 佐賀 務, 藤村政樹, 金森一紀, 宮保 進, 服部絢一, 川井 清: モルモットにおける定量的吸入負荷装置の開発. 日胸疾会誌, **21**, 252-258 (1983).

18) Nadel, J. A. & Barnes, P. J.: Autonomic regulation of the airways. Ann. Rev. Med., **35**, 451-467 (1984).

19) Barnes, P. J.: The third nervous system in the lung: physiology and clinical perspectives. Thorax, **39**, 561-567 (1984).

20) Richardson, J. & Béland, J.: Nonadrenergic inhibitory nervous system in human airways. J. Appl. Physiol., **41**, 764-771 (1976).

21) Coburn, R. F. & Tomita, T.: Evidence for nonadrenergic inhibitory nerves in the guinea pig trachealis muscle. Am. J. Physiol., **224**, 1072-1080 (1973).

22) Hardy, C., Robinson, C., Lewis, R. A., Tattersfield, A. E. & Holgate, S. T.: Airway and cardiovascular responses to inhaled prostacyclin in normal and asthmatic subjects. Am. Rev. Respir. Dis., **131**, 18-21 (1985).

23) Spannhake, E. W., James, L. L., Mellion, B. T., Gruetter, C. A., Hyman, A. L. & Kadowitz, P. J.: Reversal of 5HT-induced bronchoconstriction by PGI_2: distribution of central and peripheral actions. J. Appl. Physiol., **49**, 521-527 (1980).

24) Mathe, A. A. & Hedgvist, P.: Effects of prostaglandin $F_2\alpha$ and E_2 on airway conductance in healthy subjects and asthmatic patients. Am. Rev. Respir. Dis., **111**, 313-320 (1975).

25) Smith, A. P., Cuthbert, M. F. & Dunlop, S.: Effects of inhaled prostaglandins E_1, E_2 and $F_2\alpha$ on the airway resistance of healthy and asthmatic man. Clin. Sci., **48**, 421-430 (1975).

26) Lambley, J. E. & Smith, A. P.: The effects of arachidonic acid, indomethacin and SC-19220 on guinea-pig tracheal muscle tone. Eur. J. Pharmacol., **30**, 148-153 (1975).

27) 柳浦才三, 後藤和宏, 北川晴美, 細川友和, 三澤美和, 小林 登, 早川 浩: Chemical mediator による気道収縮に及ぼす迷走神経の影響. 日薬理誌, **79**, 571-579 (1982).

28) Weichman, B. M., Muccitelli, R. M., Osborn, R. R., Holden, D. A., Gleason, J. G. & Wasserman, M. A.: In vitro and in vivo mechanisms of leukotrien-mediated bronchoconstriction in the guinea pig. J. Pharmacol. Exp. Ther., **222**, 202-208 (1982).

29) Leff, A. R., Munoz, N. M., Tallet, J., Cavigelli, M. & David, A. C.: Augmentation of parasympathetic contraction in tracheal and bronchial airways by PGF_2 in situ. J. Appl. Physiol., **58**, 1558-1564 (1985).

30) Fuller, R. W., Dixon, C. M. S., Dollery, C. T. & Barnes, P. J.: Prostaglandin D_2 potentiates airway responsiveness to histamine and methacholine. Am. Rev. Respir. Dis., **133**, 252-254 (1986).

31) 北村 諭, 伊丹秀子, 内田裕子, 高久史麿: ケミカルメディエーター放出における迷走神経の関与と薬物の影響. 日胸疾会誌, **23**, 1449-1455 (1985).

32) Jackson, D. M., Beckett, P. J., Dixone, M. & Richards, I. M.: The action of barbiturates on contractile responses of canine and feline bronchial smooth muscle. European J. Pharmacol., **80**, 191-196 (1982).

33) Holtzman, M. J., Hahn, H. L., Sasaki, K., Skoogh, B. E., Graf, P. O., Fabbri, L. M. & Nadel, J. A.: Selective effect of general anesthetics on reflex bronchoconstrictor responses in dongs. J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol., **53**, 126-133 (1982).

34) **Skoogh, B. E., Holtzman, M. J., Sheller, J. R. & Nadel, J. A.**: Barbiturates depress vagal motor pathway to ferret trachea at ganglia. J. Appl, physion.: Respirat. Environ. Exercise Physiol., **53**, 253-257 (1982).

35) **Jackson, D. M. & Dichards, I. M.**: The effects of pentobarbitone and chloralose anaesthesia on the vagal component of broncho-constriction produced by histamine aerosol in the anaesthetized dog. Br. J. Pharmac., **61**, 251-256 (1977).

36) **Dekock, M. A., Nadel, J. A., Zwi, S., Colebatch, H. J. H. & Olsen, C. R.**: New method for perfusing bronchial arteries: histamine bronchoconstriction and apnea. J. Appl. Physiol., **21**, 185-194 (1966).

37) **Loring, S. H., Drazen, J. M. & Ingrem, R. H. Jr.**: Canine pulmonary response to aerosol histamine: direct versus vagal effects. J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol., **45**, 40-44 (1978).

38) **Benson, M. K. & Graf, P. D.**: Bronchial reactivity: interaction between vagal stimulation and inhaled histamine. J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol., **43**, 643-647 (1977).

39) **Shore, S., Irvin, C. G., Shenkier, T. & Martin, J. G.**: Mechanisms of histamine-induced contraction of canine airway smooth muscle. J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol., **55**, 22-26 (1983).

40) **Douglas, J. S., Ridgway, P. & Brink, C.**: Airway responses of the guinea pig in vivo and in vitro. J. Pharmacol. Exp. Ther., **202**, 116-124 (1977).

41) **Habid, M. P., Paré, P. D. & Engel, L. A.**: Variability of airway responses to inhaled histamine in normal subjects. J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol., **47**, 51-58 (1979).

42) **Hulbert, W. C., McLean, T., Wiggs, B., Paré, P. D. & Hogg, J. C.**: Histamine dose-response curves in guinea pigs. J. Appl. Physiol., **58**, 625-634 (1985).

43) **Sterk, P. J., Daniel, E. E., Zamel, N. & Hargreave, F. E.**: Limited bronchoconstriction to methacholine using partial flow-volume curves in nonasthmatic subiects. Am. Rev. Respir. Dis., **132**, 272-277 (1985).

44) **Woolcock, A. J., Salome, C. M. & Yan, K.**: The shape of the dose-response curve to histamine in asthmatic and normal subjects. Am. Rev. Respir. Dis., **130**, 71-75 (1984).

45) **Sterk, P. J., Daniel, E. E., Zamel, N. & Hargreave, F. E.**: Limited maximal airway narrowing in nonasthmatic subjects. Am. Rev. Respir. Dis., **132**, 865-870 (1985).

46) **McCulloch, M. W., Proctor, C. & Rand, M. J.**: Evidence for an adrenergic homeostatic bronchodilator reflex mechanism. European J. Pharmacol., **2**, 214-223 (1967).

47) **Colebatch, H. J. H. & Engel, L. A.**: Constriction of the lung by histamine before and after adrenalectomy in cats. J. Appl. Physiol., **37**, 798-805 (1974).

48) **Drazen, J. M.**: Adrenergic influences on histamine mediated bronchoconstriction in the guinea pig. J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol., **44**, 340-345 (1978).

49) **Orehek, J., Douglas, J. S. & Bouhuys, A.**: Contractile responses of the guinea-pig trachea in vitro: Modification by prostaglandin synthesis-inhibiting drugs. J. Pharmacol. Exp. Ther., **194**, 554-564 (1975).

50) **井上洋西**：ロイコトリエンと気道過敏性．アレルギーの臨床，**4**, 28-32 (1984).

51) **Shore, S. A., Powell, W. S. & Martin, J. G.**: Endogenous prostaglandins modulate histamine-induced contraction in canine tracheal smooth muscle. J. Appl. Physiol., **58**, 859-868 (1985).

52) **Leitch, A. G., Corey, E.J., Austen, K. F. & Drazen, J. M.**: Indomethacin potentiates the pulmonary response to aerosol leukotrine C_4 in the guinea pig. Am. Rev. Respir. Dis., **128**, 639-643 (1983).

53) **西岡真二，金森一紀，岡藤和博，魚谷浩平，高倉文嗣，藤村政樹，越野　健，松田　保**：モルモットのアセチルコリン，ヒスタミン，プロスタグランジン $F_2\alpha$，ロイコトリエン C_4 吸入による気道支収縮に対するOKY-046の効果．アレルギー，**34**, 706-706 (1985).

54) **Shore, & Martin, J. G.**: Tachyphylaxis to inhaled aerosolized histamine in anesthetized dogs. J. Appl. Physiol., **59**, 1355-1363 (1985).

55) **O'Byrne, P. M. & Jones, G. L.**: The effect of indomethacin on exercise-induced bronchoconstriction and refractoriness after exercise. Am. Rev.

Resp. Dis., **134**, 69-72 (1986).

56) 佐賀 務: アスピリン喘息における誘発試験の臨床的ならびに実験的研究－スルピリン息入負荷を中心にして－. 日胸疾会誌, **17**, 72-82 (1979).

57) Brink, C., Duncan, P. G. & Douglas, J. S.: The response and sensitivity to histamine of respiratory tissues from normal and ovalbumin-sensitized ginea pigs: Effects of cyclooxygenase and lipoxygenase inhibition. J. Pharmacol. Exp. Ther., **217**, 592-601 (1981).

58) Adcock, J. J. & Garland, L. G.: A possible role for lipoxygenase products as regulations of airway smooth mouscle reactivity. Br. J. Pharmacol., **69**, 167-169 (1980).

59) Gerber, J. G., Voelkel, N., Nies, A. S., McMurtry, I. F. & Reeves, J. T.: Moderation of hypoxic vasoconstriction by infused arachidonic acid: role of PGI_2. J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol., **49**, 107-112 (1980).

60) Fujimura, M., Sasaki, F., Nakatumi, Y., Takahasi, Y., Hifumi, S., Taga, K., Mifune, J., Tanaka, T. & Matsuda, T.: Effects of a thromboxane synthetase inhibitor (OKY-046) and a lipoxygenase inhibitor (AA-861) on bronchial responsiveness to acetylcholine in asthmatic subjects. Thorax, **41**, 955-959 (1986).

61) Bianco, S., Robuschi, M., Ceserani, R., Gandolfi, C. & Kamburoff, P. L.: Prevention of aspecifically induced bronchoconstriction by PGI_2 and 20-methyl-PGI_2 in asthmatic patients. Pharmacol. Res. Commun., **10**, 657-674 (1978).

62) Walters, E. H.: Prostaglandins and the control of airways responses to histamine in normal and asthmatic subjects. Thorax, **38**, 188-194 (1983).

63) 藤村政樹, 佐々木文彦, 三船順一郎, 松田 保: 気管支喘息患者のアセチルコリンに対する気道過敏性とアラキドン酸代謝系. アレルギー, **35**, 953-959 (1986).

The Role of Prostaglandins in the Defence Mechanisms Against Bronchoconstriction

Kouhei Uotani, Department of Internal Medicine (III), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med. Soc., **96**, 349—362 (1987)

Key words: bronchoconstriction, defence mechanisms, cyclooxygenase products, guinea pig, histamine

Abstract

For the purpose of studying the role of prostaglandins in defence mechanisms against bronchoconstriction, the author examined the recovery process from the maximum broncho-constriction induced by inhalation of 5.00 μg of histamine in guinea pigs anesthesized by urethan 500 mg/kg and α-chloralose 50 mg/kg intra-peritoneally. Dynamic compliance (Chyn) and lung resistance (R_L) were measured as the parameters for peripheral and central airways respectively. The recovery of Cdyn from the maximum constriction was significantly delayed by indomethacin, a cyclooxygenase inhibitor, which was injected just after the peak of broncho-constriction. Both OKY-046, a thromboxane synthetase inhibitor, and AA-861, a 5-lipoxygenase inhibitor, did not have any effects on the recovering process. The recovery of R_L, however, was not influenced by these three drugs. These data indicate that the dilating prostaglandins such as PGE_2 or PGI_2 are produced in peripheral airways when bronchoconstriction has occurred, and play a role in homeostatic defence mechanism.