

## □総説□

## 気道過敏性とアラキドン酸カスケード

牧野 荘 平\*

## 1. はじめに

気管支喘息は可逆性の気道収縮による発作性の呼吸困難、喘鳴発作を臨床的特徴とし、その原因は気道の種々の刺激に対する反応性の亢進すなわち、気道過敏性である。免疫学的、非免疫学的刺激は正常人の反応しないレベルでも気道収縮を起こし、また、正常人では示さないような高度な気道収縮を起こし、時に窒息死を起こす。常に症状があり、気道が過敏な患者の気道粘膜では好酸球を中心とする炎症細胞の浸潤とそれによると考えられる気道上皮の損傷がみられ、気道上皮の損傷は気道反応性の亢進の機序のひとつとされている<sup>1)2)</sup>。気管支喘息はIgE抗体の有無によりアトピー型、混合型（アレルギー型）と感染型（非アレルギー型）の2型に分類される。喘息患者の70%前後はハウスダストなどの環境アレルゲンに対するIgE抗体を持っており、アレルギー型患者が喘息患者の約2/3を占めている。アレルギー型喘息患者が病因アレルゲンを吸入すると、気道でアレルギー反応を起こし、アラキドン酸カスケード代謝物が産生遊離され、直接に気道収縮を起こすとともに、間接的に気道炎症を起こして気道反応性を亢進させる。

2. 気道反応に関与すると考えられる  
lipid mediators<sup>3)-5)</sup>

アレルギー反応のchemical mediatorの中で、アラキドン酸代謝物と血小板活性化因子(PAF)はその構造からlipid mediatorと呼ばれる。

肺でlipid mediatorsを産生する細胞には肥満細胞、好塩基球、肺胞マクロファージ、好酸球、

好中球、単球、血管内皮細胞などがあり、遊離刺激としては特異抗原・抗IgE抗体、ザイモサン、オゾン、喫煙、LPS (lipopolysaccharide)・Ca inophore A 23187、高滲透圧、運動による過換気などがある。

これらの細胞、または肺組織から産生されるlipid mediatorsは気道反応性への作用により3つに分類することができる。

① 気道収縮性、血管透過性亢進性：プロスタグランジン (PGD<sub>2</sub>)・ロイコトリエンC<sub>4</sub>、D<sub>4</sub>、E<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>、D<sub>4</sub>、E<sub>4</sub>=SRS-A-LT=sulfi peptide LT)・プロスタグランジンF<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>)・血小板活性化因子 (platelet activating factor) (PAF)・トロンボキサンA<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>)

② 気管支拡張性：PGE<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub>

③ 走化性：LTB<sub>4</sub>、PAF、HETEsなどである。

1群のlipid mediatorsは気管支平滑筋に働いて直接収縮するほかに、筋の緊張を高めてほかの気道収縮性 mediatorの作用を促進する。また、血管透過性を亢進させて気道粘膜の浮腫による気道閉塞を起こし、狭小な気道はわずかの筋収縮でも気道抵抗が著明に増加する。2群の抗気道収縮作用のあるもので喘息での病態生理学的意義は確立していない。第3群の走化性による気道粘膜への炎症細胞集積は気道過敏の機序として重要である。

3. 気道過敏性と喘息症状<sup>2)</sup>

喘息での気道過敏性を検討するには第一に、気道反応性の測定法とその意義を明らかにする必要がある。

1) 気道反応性の測定

気道反応性を定量的に示す指標としてアセチルコリン、ヒスタミンおよびメサコリンの閾値が用

\* 獨協医科大学アレルギー内科

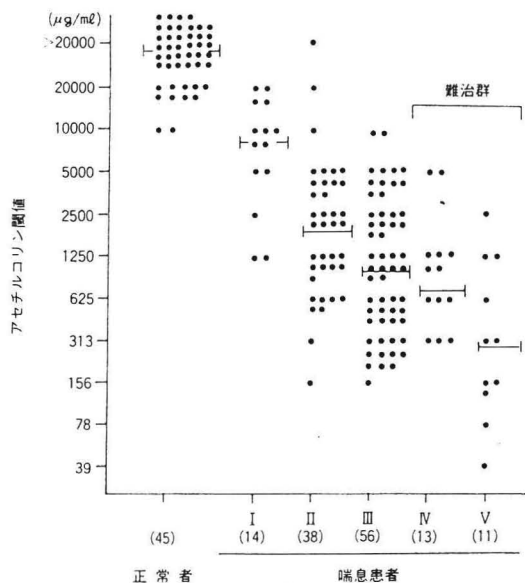


図 1 正常者群および重症度別の喘息患者群におけるアセチルコリン閾値の分布

いられる。アセチルコリンまたはヒスタミン吸入試験の標準法の大要を示すと、アセチルコリンでは最低  $37 \mu\text{g/ml}$  液から濃度を倍々に増加させて、最大  $20,000 \mu\text{g/ml}$  液までを濃度の低い順に 2 分間ずつネブライザーでそのエロゾルを吸入させ、直後に測定した 1 秒量が試験前の規準値の 20% 以上減少した時に、吸入したアセチルコリン溶液濃度をアセチルコリン閾値とするものである。ほかに  $\text{PC}_{20}$ 、 $\text{PD}_{20}$  の表現があるが、それは縦軸に各溶液の吸入後の 1 秒量を規準値の % 値で示し、横軸に吸入した溶液の濃度を対数で取り用量作用曲線上で 1 秒量が 20% 減少した時の濃度を  $\text{PC}_{20}$  とよぶ。 $\text{PC}_{20}$  は  $\text{PD}_{20}$  に達した時まで吸入したアセチルコリン蓄積量を示す数値である。閾値、 $\text{PC}_{20}$  と  $\text{PD}_{20}$  は当然であるが相互に高い相関がある。

2) アセチルコリン閾値の気道反応性指標としての意義<sup>6)</sup>

アセチルコリン閾値を正常者と喘息患者に分け、更に、喘息患者を重症度により分けて検討すると、アセチルコリン閾値は  $10,000 \mu\text{g/ml}$  を cut-point として、正常者はそれより高値、喘息患者はそれより低値を示す。喘息患者を検査前 1 年間の重症度により 5 群に分け、I 度は全く症状

がなく、全く治療薬を必要としない患者群、II 度は時々起こる呼吸困難発作のために時々気管支拡張剤を必要とする患者群、III 度は常に気管支拡張剤を必要とする中等症群、IV 度はそれに加えてステロイド剤の投与を年間 30~70% 必要とする重症群。V 度は常にステロイド剤の経口投与ないし長期作用剤の注射を必要とする難治性喘息である。図にみるように明らかに重症なほどアセチルコリン閾値が低値で気道反応性が亢進している。また、喘息死は IV、V 度患者に多いことは、気道過敏になるほど重症の気道収縮を起こすことを示している。ステロイドの抗喘息作用が主として抗炎症作用である点で、重症患者では気道炎症があることを示している。

3)  $\text{LTD}_4$ 、 $\text{PGD}_2$  に対する気道反応性は正常人に比べて著しく亢進しており、数十分の一の濃度で気道収縮を惹起する。また、 $\text{LTD}_4$  閾値はアセチルコリン閾値、ヒスタミン閾値と高い相関が認められている<sup>7)</sup>。

#### 4. アレルゲン吸入による即時型、遅発型、後遅発型喘息反応<sup>1)2)</sup>

アレルゲン吸入による気道喘息反応は、(1) 即時型気道収縮反応 (IAR)、(2) 遅発型気道収縮反応 (LAR)、(3) 後遅発型気道過敏反応 (PLAR) がある。

##### (1) 即時型気道収縮喘息反応

アレルゲン吸入直後から起き、20 分後が最大で多く 60 分後には解消する。

吸入したアレルゲンは気道粘膜の肥満細胞上の IgE 抗体と結合し、カルシウムゲートの開放による細胞外のカルシウムの流入、また、イノシトールリン脂質の分解により生じた  $\text{IP}_3$  により細胞内の小胞体からのカルシウム遊離などで細胞内のカルシウム濃度の増加で、phospholipase  $\text{A}_2$  活性化が起き、細胞膜リン脂質の分解、アラキドン酸の遊離、アラキドン酸カスケードが進行し、種々の lipid mediator が産生される。同時にヒスタミン遊離も起こる<sup>2)3)</sup>。

肥満細胞よりのヒスタミン、 $\text{LTC}_4/\text{D}_4/\text{E}_4$ 、 $\text{PGD}_2$ 、PAF、 $\text{TxA}_2$  などの作用で気管支平滑筋収縮、血管透過性亢進、分泌亢進などを起こし、

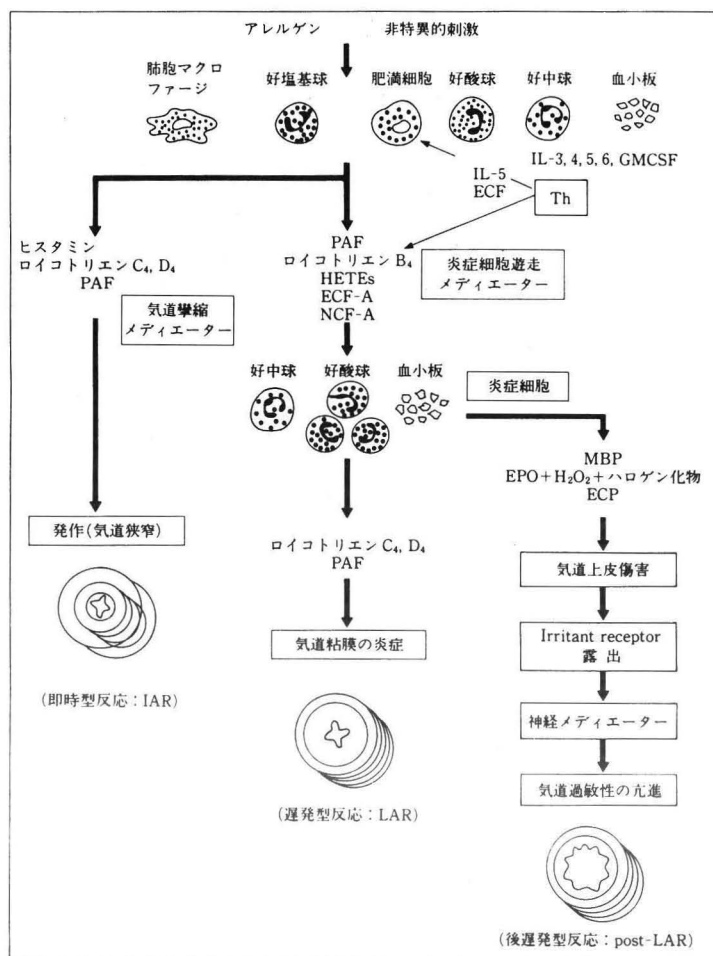


図 2 抗原吸入発作後の喘息の病態各時相とそれらに関する細胞、メディエーター（模式図）

PAF：血小板活性化因子，ECF-A<sub>1</sub>：アナフィラキシー性好酸球遊走因子，NCF-A：アナフィラキシー性好中球遊走因子，MBP：主要塩基性蛋白，EPO：好酸球ペルオキシダーゼ，ECP：好酸球カチオン蛋白

(Makino S: Eosinophils and airway hyperresponsiveness, in Inflammation and mediators in bronchial asthma. Edited by Agrawal DK and Townley RG C. R. C. pp 115-132, 1990 より引用)

即時型の気道狭窄を惹起する<sup>8)-13)</sup>。

## (2) 遅発型気道狭窄喘息反応<sup>11,14)</sup>

アレルギー吸入 3～8 時間後に起こり 12～24 時間後に消退する。

この時期に一致して気道には好酸球を中心とする炎症細胞の浸潤が見られる。肥満細胞から遊離した PAF, LTC<sub>4</sub> などの白血球遊走因子による

と考えられる。好酸球などから LTC<sub>4</sub> などが遊離し気道粘膜の浮腫，気管支平滑筋の収縮などで遷延する気道狭窄が起こる。この反応は即時型反応に依存しており，化学伝達物質遊離抑制薬，(inhibitor of chemical mediator release, ICMR) で肥満細胞からの化学伝達物質遊離を抑制するとこの反応も抑制される。また，副腎皮質ホルモン

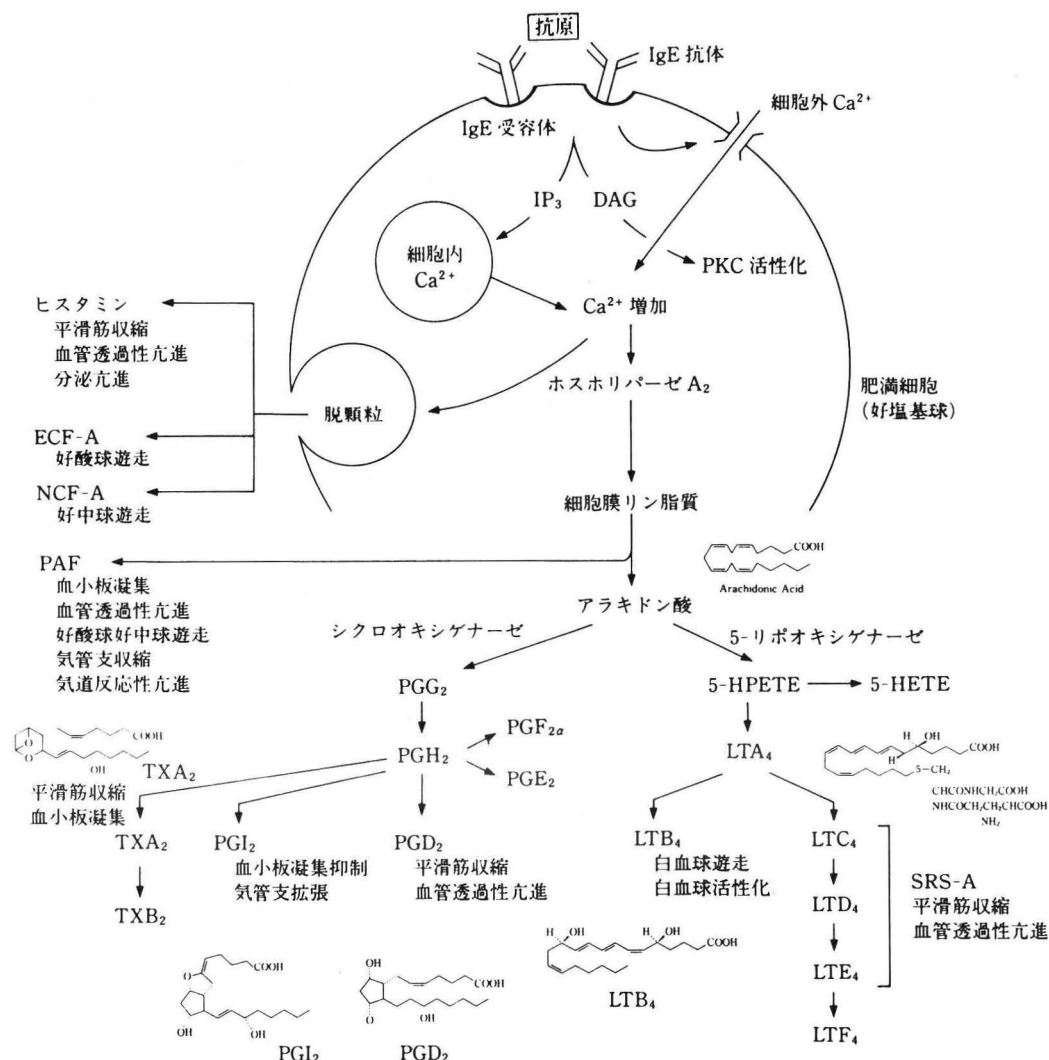


図 3 抗原-IgE 抗体-IgE 受容体複合体形成による肥大細胞（好塩基球）からの化学伝達物質遊離

ECF-A: eosinophil chemotactic factor, NCF-A: neutrophil chemotactic factor, IP<sub>3</sub>: イノシトールリン酸, PAF: 血小板活性化因子, LT: ロイコトリエン, PG: プロスタグランジン, TX: トロンボキサン, 5-HETE: 5-ヒドロキシエイコサテトラエン酸, 5-HPETE: 5-ヒドロペロキシエイコサテトラエン酸, DAG: ジアシルグリセロール, PKC: プロテインカイネース C

(牧野荘平: 即時型過敏症, 薬物治療体系 10, pp 292-304, 1987 より引用)

投与がこの遅発反応を抑制することは、炎症細胞の流入が必要なことを示している。

### (3) 後遅発型気道過敏喘息反応<sup>1)2)</sup>

遅発型喘息反応に引き続いて起こる気道反応性の亢進で、浸潤した好酸球などの炎症細胞による気道粘膜上皮の傷害によると考えられている。

このような 3 相の喘息反応でのアラキドン酸カスケードの代謝物の役割は、第一に気道狭窄ないし収縮因子であり、第二は気道に炎症細胞を浸潤させる走化性因子としてである。また、IgE 依存性のアレルギー反応で肥大細胞、好塩基球で産生されるとともに、浸潤してきた好酸球、好中球、

また、肺泡マクロファージからも産生される。

以上のようにこれらの物質は気道狭窄を起こすが、また、 $\text{PGE}_2$ 、 $\text{PGI}_2$  など気道の拡張を維持すると考えられるものもある。

## 5. 肺でのアラキドン酸カスケード代謝物の産生<sup>5)</sup>

### 1) 肺組織<sup>5)</sup>

培養ヒト肺組織は無刺激でも、また、抗原、抗IgE抗体添加で $\text{LTC}_4/\text{D}_4/\text{E}_4$ 、 $\text{PGD}_2$ 、 $\text{TxB}_2$ 、 $\text{PGI}_2$ 、 $\text{PGE}_2$ などを産生する。培養したヒト肺切片は30分に培養液中に $\text{PGI}_2$ 代謝物である6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ を58 ng/g組織、 $\text{PGD}_2$ を11 ng/g組織、 $\text{PGE}_2$ を27 ng/g組織、 $\text{TxB}_2$ を30 ng/g組織を培養液中に遊離する。この組織に抗IgE抗体を加えるとこれらのアラキドン酸カスケード代謝物の量は約2倍となるが、 $\text{PGD}_2$ の遊離量は約20倍に達する<sup>19)</sup>。感作ヒト肺切片は特異抗原添加で同様にアラキドン酸カスケード代謝物を産生遊離する。抗原添加によるimmunoreactiveLTの産生量は、気管支では4.2 ng/g組織、肺実質で48.3 ng/g組織と報告されている。アスピリン喘息はcyclooxygenase抑制によるLT増加によるとされているが、事実ヒト気管支組織でindomethacin添加でLT産生が3倍増加している。

### 2) 肺での諸細胞よりの産生

肺での種々の細胞より種々のメディエーターが産生・遊離する。

#### (1) 肥満細胞、好塩基球

肥満細胞、好塩基球はその表面に高親和性IgE受容体( $\text{Fc}\epsilon$  receptor I)を持ち、感作細胞では抗原添加、また、非特異的には抗IgE抗体でヒスタミンの遊離、およびアラキドン酸カスケード代謝物、PAFの産生、遊離が起きる。ラット、マウスでは肥満細胞には組織性と粘膜性の2種類があり、染色性、産生メディエーターに差異があるが、ヒトでは機能的差異は少ないとされている。

ヒト肺から酵素処理、比重遠心法で分離した肥満細胞は抗IgE抗体でヒスタミン、 $\text{PGD}_2$ 、 $\text{TxA}_2$ 、 $\text{LTC}_4$ 、PAFなどが産生される。ヒト肺

肥満細胞よりのメディエーター産生量は $\text{LTC}_4$ ：48+35 ng/ $10^6$ 細胞、 $\text{PGD}_2$ ：50+37 ng/ $10^6$ 細胞、 $\text{TxB}_2$ ：1.7+0.65 ng/ $10^6$ 細胞、inactive  $\text{LTB}_4$  isomerが少量見られている<sup>15)</sup>。

好塩基球の $\text{LTC}_4$ 産生量は肥満細胞に変わらないが $\text{PGD}_2$ を産生しない<sup>16)</sup>。

#### (2) 好酸球<sup>1)</sup>

好酸球はアレルゲン吸入3～8時間後の遅発型喘息反応の時期に気道に高度の浸潤を起こす。好酸球は特徴的に $\text{LTC}_4$ を産生する<sup>16)</sup>。遊離刺激としては細胞内にカルシウムを増加させるCa Inophore A 23187のほかに、ザイモサン、IgG-coated sepharose粒子による好酸球表面IgGfcreceptor結合などがある。好酸球は刺激を受けると比重が低下しhypodense好酸球と呼ばれ、気管支肺泡洗浄液の好酸球はほとんどこのhypodense好酸球である。この好酸球は正比重のnormodense好酸球に比べて $\text{LTC}_4$ 産生能が1.5～10倍増加している<sup>17)</sup>。

#### (3) 好中球<sup>14)</sup>

好中球はアレルゲン吸入後に気管支粘膜、気管支肺泡洗浄液に増加する。また、動物ではオゾン暴露は好中球を主体とする炎症細胞の浸潤が起きる。

好中球よりはCa Inophore A 23187刺激により主として $\text{LTB}_4$ が産生されるが、5-HETE、 $\text{PGE}_2$ 、 $\text{TxA}_2$ 、PAFなども産生される。

#### (4) 肺泡マクロファージ

肺泡マクロファージは気管支肺泡洗浄液中に最も多くみられる細胞である。ラットの肺泡マクロファージはザイモサン刺激で $\text{LTB}_4 > \text{TxB}_2 > \text{LTC}_4$ を産生する。ヒト肺泡マクロファージはザイモサン、Ca inophore A 23187で主として $\text{LTB}_4$ を産生し、 $\text{LTB}_4$ は刺激された正常ヒト肺泡マクロファージより遊離する主要な好中球遊走因子である<sup>17)</sup>。

アトピー患者の肺泡マクロファージは抗原によりPAFを産生する。

#### (5) 血小板<sup>4)18)</sup>

血小板よりは主として $\text{TxA}_2$ が産生され、アレルゲン吸入発作では尿中、血中にその代謝物が増加し、血小板が喘息でのアレルゲン誘発発作に

関与していることを示唆している。

### 3) 気管支肥肺胞洗浄液中の代謝物

抗原吸入を受けなくても有症状の喘息患者の気管支肺胞洗浄液 BALF からは LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub> 代謝物, 20-OH-LTB<sub>4</sub>, PGD<sub>2</sub>, TxB<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub>, PGF<sub>2α</sub> が認められ, 非喘息患者の気管支肺胞洗浄液からは認められないか低値である<sup>5)13)</sup>。気管支ファイバースコープによる気道局所への抗原噴霧での局所洗浄液では, アトピー喘息とそのほかの群との比較で噴霧 5 分後に PGD<sub>2</sub>, peptide LT 増加を認め<sup>12)</sup>, 一方, 気道拡張性の PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> の濃度はアトピー喘息患者と非アトピー者で差がない<sup>20)</sup>。

### 4) 末梢血および尿中の代謝物

アトピー喘息患者はアレルゲンチャレンジで尿中, 末梢血中の TxB<sub>2</sub> 代謝物が増加し<sup>18)</sup>, 増加は気道反応に比例している<sup>21)</sup>。抗原吸入発作で, 尿中の TxA<sub>2</sub> の代謝物 TXB, LTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub> の代謝物 LTE<sub>4</sub> は IAR 時には増加しているが, LAR 時には増加なく, LAR 時に大量の TxA<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub> が産生していないことが示されている<sup>9)11)</sup>。

## 6. 気道収縮性アラキドン酸カスケード代謝物の気道反応<sup>5)</sup>

LTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, TxA<sub>2</sub> アナログ, PAF は in vitro で気管支平滑筋標本の収縮作用を示す。以下はヒトでのこれらの物質吸入による気道収縮反応および抗拮抗薬, 産生, 抑制薬の効果を示す。

1) PGD<sub>2</sub> : PGD<sub>2</sub> は喘息患者では 4 μg/ml の低濃度でも気道収縮を起こし, 正常者でははるかに高濃度の 250,000 μg/ml で気道収縮を起こす。喘息患者では PGD<sub>2</sub> はメサコリンに比べて 45 倍, ヒスタミンに比べて 30 倍, PGF<sub>2α</sub> に比べて 3.5 倍収縮活性が高い。PGD<sub>2</sub> の気道収縮は抗コリン剤で抑制され, 迷走神経反射を介している部分がある。

2) LTD<sub>4</sub> : LTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub> は気道収縮活性が高く, 肺での産生が明らかなため多くの吸入試験が行われている。

山井らは<sup>7)</sup> 7 名の正常者と 26 名の喘息患者に LTD<sub>4</sub> の吸入試験を行い, PD<sub>20</sub> で比較した気道

反応性は, 喘息で正常に比べて 40 倍亢進していた。喘息では LTD<sub>4</sub> はヒスタミン, アセチルコリンに比べて約 200 倍, 700 倍気道収縮能が高かった。これら 3 つのメディエーターの PD<sub>20</sub> のあいだには有意な相関があり気道収縮の機序に共通性があることが示唆される。事実, アトロピンの前処置は LTD<sub>4</sub> に対する PD<sub>20</sub> を増加させ, LTD<sub>4</sub> の作用の一部が cholinergic pathway を介していることを示している。そのほかにいくつかの同様の研究があり LTD<sub>4</sub> の気道収縮活性はメサコリンの 300~1,000 倍であった。LTD<sub>4</sub> は in vitro で気管支平滑筋より肺実質での収縮力が強いので LTD<sub>4</sub> の吸入でも中枢気道より末梢気道での作用が強いのではないかと考えられるが, 中枢気道, 末梢気道ともに収縮を示す。

気道反応性は気道収縮を始めるに要する agonist の再小量すなわち, 閾値で示されるが, そのほかに agonist によって起こし得る最大収縮も気道反応性を示す要因のひとつである。正常者を対象とした研究では LTD<sub>4</sub> 吸入後, 24 時間, 72 時間にメサコリンを吸入させ最大収縮を測定すると, LTD<sub>4</sub> 吸入以前のそれより大であり, LTD<sub>4</sub> は長期に亘って気道の収縮性を促進させることを示している<sup>22)</sup>。LTE<sub>4</sub> は LTD<sub>4</sub> の代謝物であり in vitro での作用はその約 40 分の 1 である。吸入 LTE<sub>4</sub> に対する反応は喘息患者は正常者の 39 倍敏感であり, 喘息患者で LTD<sub>4</sub> はヒスタミンより 14 倍強力である<sup>23)</sup>。

3) PGI<sub>2</sub> : PGI<sub>2</sub> は in vitro で気管支平滑筋に対して弛緩作用と, 血小板凝集抑制作用をもっている。喘息患者に吸入させると気道コンダクタンスに変化を与えないが, PGD<sub>2</sub> による気道収縮を抑制する<sup>25)</sup>。

4) LTB<sub>4</sub> : LTB<sub>4</sub> は好酸球, 好中球に対する遊走因子であり<sup>26)</sup>, また, secretagogue としてこれらの細胞を活性化して, メディエーター, リゾチーム酵素の遊離を促進する。LTB<sub>4</sub> の喘息での役割は気道に炎症細胞を集積させ, 気道傷害を介して気道過敏性を亢進させることである。

5) PAF : PAF は吸入により気道収縮と気道反応性亢進を起こす。喘息患者と正常者とは吸入 PAF の作用があまり変わらないことがほかのケ



ミカルメディエーターと異なっており喘息での役割も異なっていることを示唆している。PAFはヒト好酸球、好中球に対する強力な遊走活性を持っておりLTB<sub>4</sub>のように局所に炎症細胞を集積させて気道過敏を起こすと考えられている<sup>27)</sup>。

6) TxA<sub>2</sub> : TxA<sub>2</sub>はin vitroで気管支平滑筋の収縮と血小板凝集作用を持っている。TxA<sub>2</sub>のアナログのSTA<sub>2</sub>吸入はモルモットで気管支収縮を起こし、作用閾値以下でヒスタミン反応性を亢進させる<sup>28)</sup>。TxA<sub>2</sub>はSRS-A-LTのsecond mediatorの作用もあるといわれるが、湯川らは喘息患者にTxA<sub>2</sub> synthase inhibitorであるOKYO 46を投与し、吸入したLTD<sub>4</sub>のPC<sub>20</sub>を増加させた<sup>29)</sup>。

#### 7. アラキドン酸カスケード代謝物拮抗薬と合成阻害薬の抗喘息効果

##### 1) LTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>拮抗薬

LTD<sub>4</sub>はアレルゲン吸入によりBALF中に遊離し、また、LTD<sub>4</sub>の吸入は気道収縮活性が強い。このため、LTD<sub>4</sub>の受容体遮断薬のアレルゲン吸入による気道収縮への効果が期待される。Yamaiらは<sup>8)</sup>アトピー型喘息患者にONO 1078を前処置し、その後アレルゲン吸入を行い即時型ばかりでなく遅発型気道収縮を抑制した。本剤を即時型反応の終了後に投与しても遅発型気道収縮を抑制したことは本剤の効果が化学伝達物質遊離抑制でないことを示している。この結果は遅発型喘息反応ではLTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>が気道収縮性物質として重要であり、抗原吸入5～6時間に浸潤が著名な好酸球はLTC<sub>4</sub>を特に遊離するため、好酸球由来のLTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>が遅発性気道収縮に重要なことを示唆している。

2) Cyclooxygenase 阻害薬：インドメサシンはcyclooxygenaseを抑制してPG, TXの合成を阻害する。感作されたイヌでの抗原吸入でのBALF中のPGD<sub>2</sub>はindomethacine投与で抑制される<sup>30)</sup>。しかし、喘息ではこの種の薬剤は多分LTの産生を促進してアスピリン喘息を惹起するため治療には用いられない。

##### 3) 5-lipoxygenase 阻害薬

LTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>は気管支喘息での気道収縮のメディエーターであり、LTB<sub>4</sub>は気道への炎症細胞の遊

走メディエーターである。5-lipoxygenaseはアラキドン酸からこれらのメディエーターの前駆物質であるLTA<sub>4</sub>を合成させる酵素である。そのひとつであるAA 861はヒト白血球よりのCa Inophoe 23178によるLTC<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>産生を抑制し、感作モルモット肺切片からの抗原によるSRS-A, ヒスタミン遊離を抑制する<sup>31)</sup>。現在、この作用を持った薬剤がヒト喘息での臨床効果が検討されている。

##### 4) TxA<sub>2</sub> synthetase 阻害薬

TxA<sub>2</sub>は気管支収縮作用を持ち、ヒト、モルモットの抗原暴露後のBALF中にその代謝物であるTxB<sub>2</sub>が存在する。このTxA<sub>2</sub> synthetase阻害薬のひとつであるOKYO 46はモルモット実験喘息での抗原暴露による気道収縮を抑制する<sup>32)</sup>。また、LTD<sub>4</sub>による気道収縮をOKYO 46が抑制することは、TxA<sub>2</sub>合成阻害薬が喘息に有効でありうることを示唆している<sup>29)</sup>。最近行われたOKYO 46のアトピー型および混合型喘息を対象とした2重盲検多施設試験ではOKYO 46投与109例でその40.4%で有効、やや有効以上は71.6%であった<sup>33)</sup>。この有効率は在来の化学伝達物質遊離抑制薬の有効率と同等ないし上回るものであった。この臨床試験効果はTxA<sub>2</sub>の喘息病態での重要性を示すものである。

##### 5) PAF拮抗薬<sup>34)</sup>

PAFは気管支収縮作用と炎症細胞遊走活性を持ち気道反応性を亢進させる。よって、PAFの作用の抑制は喘息に有効な可能性がある。多くのPAF拮抗薬は動物実験のレベルで抗喘息作用が示されているが、臨床的な有効性は検討されつつある。

##### 6) 化学伝達物質遊離抑制薬, ICMR (抗アレルギー薬)<sup>35)</sup>

現在喘息治療に使用されている化学伝達物質遊離抑制薬にはDSCG, ketofifen, azelastine, amlexanox, repirinalist, ibudilast, などがある。そのいずれもヒスタミン遊離抑制のほかにLT合成抑制作用を持っている。その作用機序は肥満細胞での抗原-IgE抗体結合による細胞内カルシウム増加抑制, 細胞内cyclic AMP増加などによっている。肥満細胞のみでなく好塩基球, 好酸球,

好中球などの活性化，メディエーター産生抑制作用もある。これらの化学伝達物質遊離抑制薬はLT，PAFの作用を抑制する作用もあるものもあるが，臨床抗喘息効果の中でどの程度を占めているかは明らかでない。

## 8. おわりに

アラキドン酸カスケード代謝物とPAFの喘息の病態での役割とそれらの産生抑制ないし拮抗薬の治療的意義につき概観した。多くの情報が得られているがなお断片的であり，それぞれの重みについての評価はなお将来の問題に残されている。

## 文 献

- 1) Makino S: Eosinophils and airway hyperresponsiveness, in *Inflammation and mediators in bronchial asthma*. Edited by Agrawal DK and Townley RG C. R. C. pp 115-132, 1990
- 2) 牧野荘平：喘息と過敏性。アレルギー診療 9：295-306, 1987
- 3) 牧野荘平：即時型過敏症（アレルギー反応）。薬物治療体系10，岸本 進編，pp 292-304，情報開発研究所，1987
- 4) Burrall BA, et al: Arachidonic acid derived mediators of hypersensitivity and inflammation, In: *Allergy* (ed. by Middleton, E. Jr. et al.), p 165-178, Mosby. St Louis. 1988
- 5) 牧野荘平：気道過敏性とロイコトリエン，プロスタグランジン。Annual review, 呼吸器，1989, pp 73-88, 東京，中外出版，1989
- 6) 牧野荘平，池森享介，福田健ほか：気管支喘息におけるアセチルコリン吸入試験の標準法の臨床的検討。アレルギー 33：167-175, 1984, Makino, S, Ikemori, R, Fukuda, T, Motojima, S, Namai, S, Toda, M, Yamai, T, Yamada, G, Yukawa, T, Clinical evaluation of standard method of acetylcholine inhalation test in bronchial asthma, *Jpn J Allerg*, 33：167-175, 1984
- 7) 山井孝夫：気管支喘息における吸入ロイコトリエンD4の気道反応性の検討，第1報；アセチルコリンおよびヒスタミン気道反応性との比較。アレルギー 36：838-847, 1987
- 8) Yamai T, Watanabe S, Motojima S, et al: The significance of leukotriene in antigen-induced late asthmatic response. *Am Rev Respir Dis* 139 (Suppl): A 462, 1989
- 9) Sladek K, Dworski R, Fitzgerald GA, et al: Allergen-induced release of thromboxane A2 and leukotriene E4 in humans, Effect of indomethacin. *Am Rev Respir Dis* 141: 1441-1445, 1990
- 10) Lee TH, Crea AEG, Grant V, et al: Identification of lipoxin A4 and its relationship to the sulfidopeptide leukotriene C4, D4 and E4 in the bronchoalveolar lavage fluids obtained from patients with selected pulmonary diseases. *Am Rev Respir Dis* 141: 1453-1458, 1990
- 11) Manning PJ, Rokach J, Malo J-L, et al: Urinary leukotriene E4 levels during early and late asthmatic responses, *J Allergy Clin Immunol*. 86: 211-220, 1990
- 12) Miadonna A, Tedeschi A, Brasca C, et al: Mediator release after endobronchial antigen challenge in patients with respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 85: 906-913, 1990
- 13) Liu MC, Bleecker ER, Lichtenstein LM, et al: Evidence for elevated histamine, prostaglandin D2, and other bronchoconstricting prostaglandins in the airways of subjects with mild asthma. *Am Rev Respir Dis* 142: 126-132, 1990
- 14) 牧野荘平：血球反応。遅発型喘息の基礎と臨床。滝島 任編，p. 119-142，東京，光文堂，1987
- 15) Schleimer RP, et al: Characterization of inflammatory mediator release from
- 16) Howell CJ, et al: Identification of alveolar macrophage-derived activity in bronchial asthma that enhances leukotriene C4 generation by human eosinophils stimulated by ionophore A23187 as a granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Am Rev Respir Dis* 140: 1340-1347, 1989
- 17) Martin TR, et al: Leukotriene B4 production by human alveolar macrophage: a potential mechanism for lung amplification. *Am Rev Respir Dis* 129: 106-111, 1984
- 18) Lupinetti MD, et al: Thromboxane biosynthesis in allergen-induced bron-



- chospasm. *Am Rev Respir Dis* 140 : 932-935, 1989
- 19) Schleimer RP, et al : Selective inhibition of arachidonic acid metabolite release from human lung tissue by antiinflammatory steroids. *J Immunol* 136 : 3006-3011, 1986
- 20) Wenzel SE, et al : Spectrum of prostanoid release after bronchoalveolar allergen challenge in atopic asthmatics and control groups, an alternation in the ratio of bronchoconstrictive to bronchoprotective mediators. *Am Rev Respir Dis* 139 : 450-457, 1989
- 21) 岩本逸夫ほか：アレルギー吸入誘発即時型および遅発型喘息反応におけるトロンボキサン A2 産生. *アレルギー* 35 : 437-446, 1986
- 22) Bel E, et al : Maximal airway narrowing to inhaled leukotriene D4 in normal subjects. Comparison and interaction with methacholine. *Am Rev Respir Dis* 136 : 979-984, 1987
- 23) Davidson AB, Lee TH, Scanlon PD, et al : Bronchoconstrictor effects of leukotriene E4 in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 135 : 333-337, 1987
- 24) Hardy CC, et al : Bronchoconstrictor and antibronchoconstrictor properties of inhaled prostacyclin in asthma. *J Appl Physiol* 64 : 1567-1574, 1988
- 25) 福田 健ほか：I 型アレルギー反応における好酸球遊走活性メヂエーターの解析，第 5 回免疫薬理シンポジウム，牧野荘平編，p. 59-74，東京，デーエムページャパン，1987
- 26) 牧野荘平：アレルギー反応における PAF(血小板活性化因子). *アレルギー* 37 : 245-249, 1988
- 27) 藤村政樹，松田 保：モルモットにおける Thromboxane A2 Analogue (STA2) 吸入時の気管支収縮反応と気道反応性亢進作用. *アレルギー* 37 : 1038-1041, 1989
- 28) 湯川龍雄ほか：選択的 Thromboxane A2 合成阻害剤 (OKY 046) が気管支喘息患者の気道過敏性に及ぼす影響. *日胸疾会誌* 25 : 1309-1314, 1987
- 29) Kleeberger SR, Kolbe J, Adkinson NF Jr, et al : Central role of cyclooxygenase in the response of canine peripheral airways to antigen. *J Appl Physiol* 64 : 1309-1315, 1986
- 30) 河野茂勝ほか：Amlexanox (AA-673) の免疫学および非免疫学的 Histamine もしくは Leukotriene 遊離抑制作用. *アレルギー* 38 : 1236-1245, 1989
- 31) 藤村政樹ほか：Slow-reacting substance (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 : 1066-1070, 1984
- 32) 牧野荘平ほか：選択的 Thromboxane 合成酵素阻害薬 OKY046・HC1・H20 の成人気管支喘息に対する有用性—塩酸アゼラスチンを対照とした多施設二重盲検比較試験—。(臨床応用投稿予定)
- 33) 牧野荘平：気管支喘息. 血小板活性化因子，和久敬蔵，井上圭三編，現代化学(増刊号) 17 : 171-178, 1989
- 34) 牧野荘平：抗アレルギー薬の現状と将来への展望. 第 11 回日本胸部疾患セミナー，pp 72-100，東京，日本胸部疾患学会，1990