

□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、その原因是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^{1,2)}。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^{3)~5)}

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)・Cainophore 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 (PGD₂)・ロイコトリエン C₄、D₄、E₄ (LTC₄、D₄、E₄) = SRS-A-LT = sulfipeptide LT・プロスタグランジン F_{2α} (PGF_{2α})・血小板活性化因子 (platelet activating factor) (PAF)・トロンボキサン A₂ (TXA₂)

② 気管支拡張性：PGE₂、PGI₂

③ 走化性：LTB₄、PAF、HETEs などである。

1 群の lipid mediators は気管支平滑筋に働く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²⁾

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

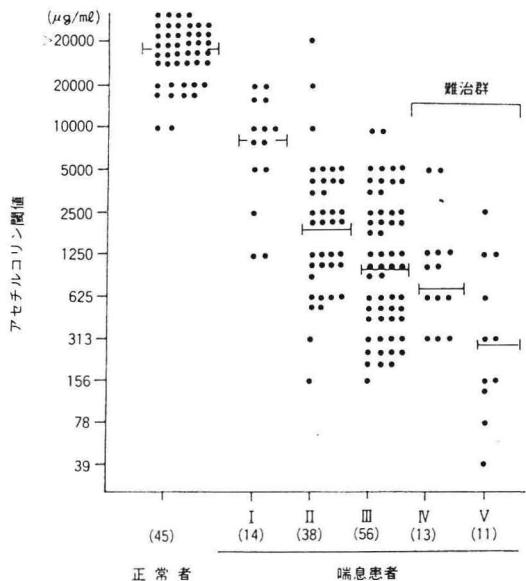


図 1 正常者群および重症度別の喘息患者群におけるアセチルコリン閾値の分布

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 $37 \mu\text{g}/\text{ml}$ 液から濃度を倍々に増加させて、最大 $20,000 \mu\text{g}/\text{ml}$ 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 PC_{20} , 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 PC_{20} とよぶ。 PC_{20} は PD_{20} に達した時までに吸入したアセチルコリン蓄積量を示す数値である。閾値、 PC_{20} と 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⁶⁾

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 $10,000 \mu\text{g}/\text{ml}$ 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) LTD_4 , 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、 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⁷⁾。

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¹⁾²⁾

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 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 A₂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²⁾³⁾。

肥満細胞よりのヒスタミン、 $\text{LTC}_4/\text{D}_4/\text{E}_4$, PGD_2 , PAF, 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、

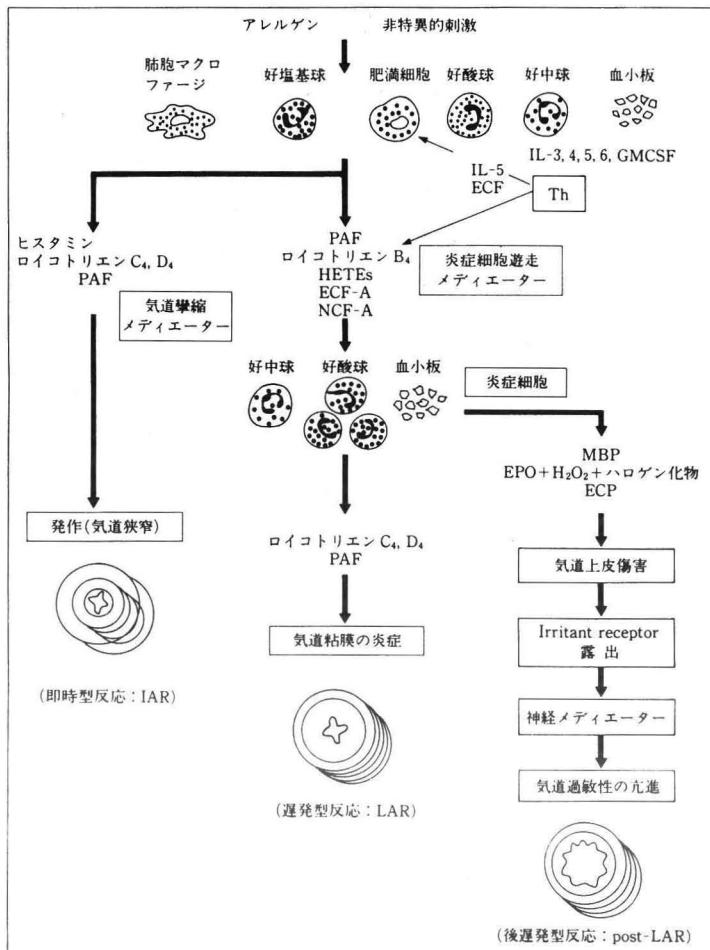


図2 抗原吸入発作後の喘息の病態各時相とそれらに関係する細胞、メディエーター（模式図）

PAF：血小板活性化因子、ECF-A₁：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：好酸球カチオングルオブリニン蛋白

(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⁸⁾⁻¹³⁾。

(2) 遅発型気道狭窄喘息反応¹⁾¹⁴⁾

アレルゲン吸入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、LTB₄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LTC₄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

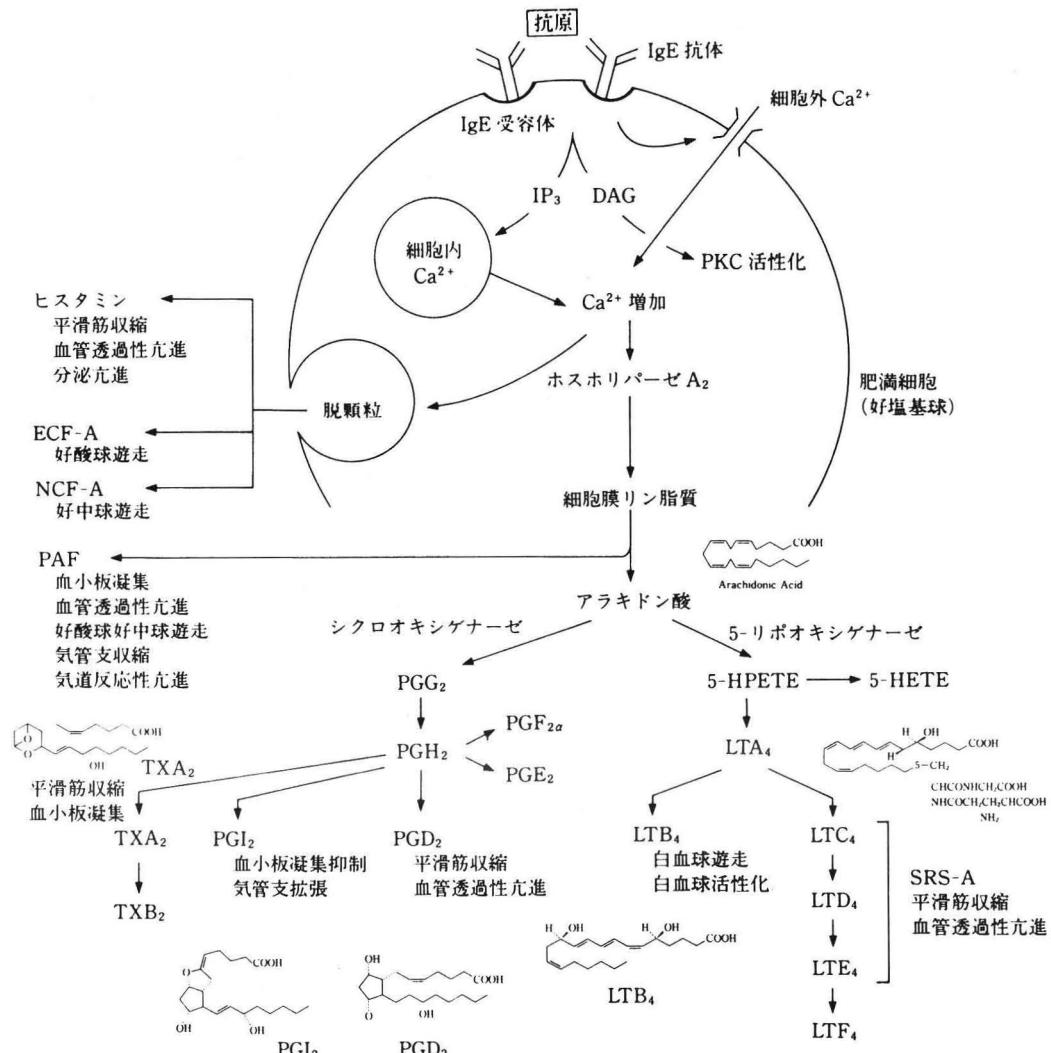


図3 抗原-IgE抗体-IgE受容体複合体形成による肥満細胞（好酸基球）からの化学伝達物質遊離

ECF-A: eosinophil chemotactic factor, NCF-A: neutrophil chemotactic factor, IP₃: 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: ジアシルグライセロール, PKC: プロテインカイネースC

（牧野莊平：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) 後遅発型気道過敏症

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満細胞、好酸基球で產生されるとともに、浸潤してきた好酸球、好中球、

また、肺胞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、 PGE_2 、 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产生⁵⁾

1) 肺組織⁵⁾

培養ヒト肺組織は無刺激でも、また、抗原、抗 IgE 抗体添加で $\text{LTC}_4/\text{D}_4/\text{E}_4$ 、 PGD_2 、 TxB_2 、 PGI_2 、 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 PGI_2 代謝物である6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ を58 ng/g組織、 PGD_2 を11 ng/g組織、 PGE_2 を27 ng/g組織、 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、 PGD_2 の遊離量は約20倍に達する¹⁹⁾。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產生遊離する。抗原添加によるimmunoreactive LTの产生量は、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增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产生が3倍増加している。

2) 肺での諸細胞よりの产生

肺での種々の細胞より種々のメディエーターが产生・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の产生、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、产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、 PGD_2 、 TxA_2 、 LTC_4 、PAFなどが产生される。ヒト肺

肥満細胞よりのメディエーター产生量は LTC_4 ；
48+35 ng/10⁶細胞、 PGD_2 ；50+37 ng/10⁶細胞、
 TxB_2 ；1.7+0.65 ng/106細胞、inactive LTB_4 isomerが少量見られている¹⁵⁾。

好塩基球の LTC_4 产生量は肥満細胞に変らないが PGD_2 を产生しない¹⁶⁾。

(2) 好酸球¹¹⁾

好酸球はアレルゲン吸入3~8時間後の遲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 LTC_4 を产生する¹⁶⁾。遊離刺激としては細胞内にカルシウムを増加させるCa Inphore A 23187のほかに、ザイモサン、IgG-coated sepharose粒子による好酸球表面IgGFc receptor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、気管支肺胞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 LTC_4 产生能が1.5~10倍増加している¹⁷⁾。

(3) 好中球¹⁴⁾

好中球はアレルゲン吸入後に気管支粘膜、気管支肺胞洗浄液に増加する。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 Inphore A 23187刺激により主として LTB_4 が产生されるが、5-HETE、 PGE_2 、 TxA_2 、PAFなども产生される。

(4) 肺胞マクロファージ

肺胞マクロファージは気管支肺胞洗浄液中に最も多くみられる細胞である。ラットの肺胞マクロファージはザイモサン刺激で $\text{LTB}_4 > \text{TxB}_2 > \text{LTC}_4$ を产生する。ヒト肺胞マクロファージはザイモサン、Ca inphore A 23187で主として LTB_4 を产生し、 LTB_4 は刺激された正常ヒト肺胞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¹⁷⁾。

アトピー患者の肺胞マクロファージは抗原によりPAFを产生する。

(5) 血小板⁴⁾¹⁸⁾

血小板よりは主として TxA_2 が产生され、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_4 , LTE_4 , LTB_4 代謝物, 20-OH- LTB_4 , PGD_2 , TxB_2 , LTC_4 , $PGF_{2\alpha}$ 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⁵⁾¹³⁾。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_2 , peptide LT 増加を認め¹²⁾, 一方, 気道拡張性の PGI_2 , PGE_2 の濃度はアトピー喘息患者と非アトピー者で差がない²⁰⁾。

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_2 代謝物が増加し¹⁸⁾, 増加は気道反応に比例している²¹⁾。抗原吸入発作で, 尿中の TxA_2 の代謝物 TXB , LTC_4/D_4 の代謝物 LTE_4 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_2 , LTC_4/D_4 が産生していないことが示されている⁹⁾¹¹⁾。

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⁵⁾

$LTC_4/D_4/E_4$, PGD_2 , $PGF_{2\alpha}$, TxA_2 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拮抗薬, 産生, 抑制薬の効果を示す。

1) PGD_2 : PGD_2 は喘息患者では $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ 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 $250,000 \mu\text{g}/\text{ml}$ で気道収縮を起こす。喘息患者では PGD_2 はメサコリンに比べて 45 倍, ヒスタミンに比べて 30 倍, $PGF_{2\alpha}$ に比べて 3.5 倍収縮活性が高い。 PGD_2 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_4 : $LTC_4/D_4/E_4$ は気道収縮活性が高く, 肺での産生が明らかため多くの吸入試験が行われている。

山井らは⁷⁾ 7 名の正常者と 26 名の喘息患者に LTD_4 の吸入試験を行い, PD_{20} 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_4 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_{20} 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_4 に対する PD_{20} を増加させ, LTD_4 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_4 の気道収縮活性はメサコリンの 300~1,000 倍であった。 LTD_4 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_4 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_4 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_4 吸入以前のそれより大であり, LTD_4 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²²⁾。 LTE_4 は LTD_4 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_4 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_4 はヒスタミンより 14 倍強力である²³⁾。

3) PGI_2 : PGI_2 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_2 による気道収縮を抑制する²⁵⁾。

4) LTB_4 : LTB_4 は好酸球, 好中球に対する遊走因子であり²⁶⁾, 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_4 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では吸入 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_4 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²⁷⁾。

6) TxA_2 : TxA_2 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_2 のアナログの STA_2 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²⁸⁾。 TxA_2 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_2 synthase inhibitor である OKYO 46 を投与し、吸入した LTD_4 の PC_{20} を増加させた²⁹⁾。

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_4/D_4 拮抗薬

LTD_4 はアレルゲン吸入により BALF 中に遊離し、また、 LTD_4 の吸入は気道収縮活性が強い。このため、 LTD_4 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³⁰⁾ 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_4/D_4 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_4 を特に遊離するため、好酸球由来の LTC_4/D_4 が遅発型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_2 は indomethacine 投与で抑制される³⁰⁾。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_4/D_4 は気管支喘息での気道収縮のメディエーターであり、 LTB_4 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_4 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_4 , LTB_4 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³¹⁾。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_2 synthetase 阻害薬

TxA_2 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_2 が存在する。この TxA_2 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³²⁾。また、 LTD_4 による気道収縮を OKYO 46 が抑制することは、 TxA_2 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²⁹⁾。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³³⁾。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。この臨床治験効果は TxA_2 の喘息病態での重要性を示すものである。

5) PAF 拮抗薬³⁴⁾

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)³⁵⁾

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增加抑制、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、メディエーター產生抑制作用もある。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產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) 牧野莊平：喘息と過敏性. アレルギー診療 9 : 295-306, 1987
- 3) 牧野莊平：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) 牧野莊平：気道過敏性とロイコトリエン, プロスタグランдин. Annual review, 呼吸器, 1989, pp 73-88, 東京, 中外出版, 1989
- 6) 牧野莊平, 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, Tedeshi 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, Bleeker 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) 牧野莊平：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：アレルゲン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 antibrонchoconstrictor 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データーの解析, 第5回免疫薬理シンポジウム, 牧野荘平編, p.59-74, 東京, デーエムベージャパン, 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)の免疫学的および非免疫学的 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, 和久敬藏, 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