

〔速報〕

モルモット Ovalbumin 感作モデルにおける即時型気道反応後の
気道反応性亢進のメカニズムについて

昭和大学第一内科

✓美濃口健治 ✓小林英樹 ✓洲之内建二 ✓星野 博
 ✓金野真一 ✓岡澤 明 ✓国分二三男 ✓美田俊一
 ✓足立 満 ✓高橋昭三

Key words: airway hyperresponsiveness — β -adrenoceptor dysfunction — immediate bronchial response

著者らは、ovalbumin (OA) 能動感作により late bronchial response (LBR) を惹起し得るモルモット喘息モデルにおいて、LBR 後気道反応性が亢進することを既に報告している。今回、OA 感作モデルにおいて、吸入メサコリンに対する気道反応性亢進が、immediate bronchial response (IBR) 後より認められるか否かについて検討した。また、そのメカニズムとして肺 β 受容体機能異常の有無を確かめるため、IBR 前後においてプロプラノロールを吸入投与した。

OA 暴露により惹起された IBR 後、吸入メサコリンに対する気道反応性は有意に亢進した。また、IBR 後プロプラノロールを吸入投与すると、OA 暴露前には認められなかった致死的な気道収縮が誘発された。

以上の結果より、OA 感作モルモットにおいて、IBR 後メサコリンに対する気道反応性は有意に亢進し、このメカニズムとして肺 β 受容体機能異常の関与が示唆された。

に遅発型喘息反応を起こした症例のみ気道反応性亢進が認められたと報告されている²⁾。一方、抗原吸入直後の即時型喘息反応後からすでに、気道反応性は亢進するという報告もある³⁾。

気管支平滑筋の緊張は、種々の hormones, neurotransmitters, chemical mediators により調節されている。気道内径は、気管支平滑筋の緊張のみに支配されているわけではないが、この収縮・拡張バランスは気道反応性に影響を及ぼす。1968年、Szentivanyi は気管支喘息の原因として β -adrenergic blockade theory を提唱⁴⁾し、以後喘息患者において、 β 受容体機能低下を示唆する報告がなされている⁵⁾。

そこで今回著者らは、OA 感作モルモットを用いて、immediate bronchial response (IBR) 後より気道反応性は亢進するか否か、またそのメカニズムに肺 β 受容体機能異常が関与するか否かを検討した。

方 法

緒 言

近年、気道反応性亢進は気管支喘息の基本的病態像と考えられており、気道炎症との関連が注目されている¹⁾。アレルギー性喘息患者では、抗原吸入誘発試験後

体重350~400g の Hartley 系雄モルモットを星野らの方法に準じ⁶⁾、OA (Sigma, Grade III) にて経気道的に能動感作した。1%OA を1週間おきに2回、自発呼吸下で超音波ネブライザー (3.0ml/分、日本光電) により10分間吸入させ感作した。そして、さらに1週後に OA 暴露した。OA 暴露30分前に、histamine H_1 -receptor antagonist である mepyramine maleate (Sigma) を腹腔内投与 (10mg/kg) したモルモットを頭部と体部を隔離した double chamber 内へ挿入し BUXCO 社 Model P を用いて、double flow plethys-

Received: October 17, 1990

Accepted: January 29, 1991

Abbreviations: IBR immediate bronchial response; LBR late bronchial response; OA ovalbumin; sGaw specific airway conductance; sRaw specific airway resistance

mograph 法により, specific airway resistance (sRaw) と specific airway conductance (sGaw) を測定した. つまり head chamber からの nasal flow と body chamber からの thoracic flow を同一時間軸で比較すると, 吸気および呼気にそれぞれの flow はわずかな時間差を生じ, この時間差より sRaw と sGaw を測定した. 吸入口より head chamber へ DeVilbiss 646 nebulizer (81/min) を用いて, 全ての薬剤を吸入投与した. OA 感作後, 抗原暴露前にメサコリンに対する気道反応性を測定した. 次に, 1%OA を30秒間吸入暴露し, IBR 消退直後に再びメサコリンに対する気道反応性を測定した. メサコリン濃度は, 12.5, 25, 50, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を用いた. 別の群で, OA 暴露前及び IBR 後プロプラノロール (Inderal, ICI) を吸入投与し, プロプラノロール誘発気道収縮反応の有無を検討した. プロプラノロール濃度は0.2, 2, 20, 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を用いた. 各濃度のメサコリン, プロプラノロールはそれぞれ30秒間ずつ吸入投与した.

実験結果は全て mean $\pm$ SEM で表現した. 統計学的検討は, Student's test を用い, $p < 0.05$ 以下の場合を有意とした.

結 果

OA 暴露直後より IBR が出現し, 60分以内に IBR は自然消退した. IBR 直後, sRaw が OA 暴露前値に復した時点におけるメサコリンに対する気道反応性は

有意に亢進した (Fig. 1). OA 暴露前には, 最高濃度のプロプラノロール吸入が終了してもプロプラノロール誘発気道収縮反応は認められなかった. しかし IBR 消退直後, 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ プロプラノロール吸入後気道収縮が誘発され, 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の濃度のプロプラノロール吸入では気道収縮による窒息のため全例死亡した. 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ プロプラノロール吸入後の sRaw と sGaw の変化を Fig. 2 に示した.

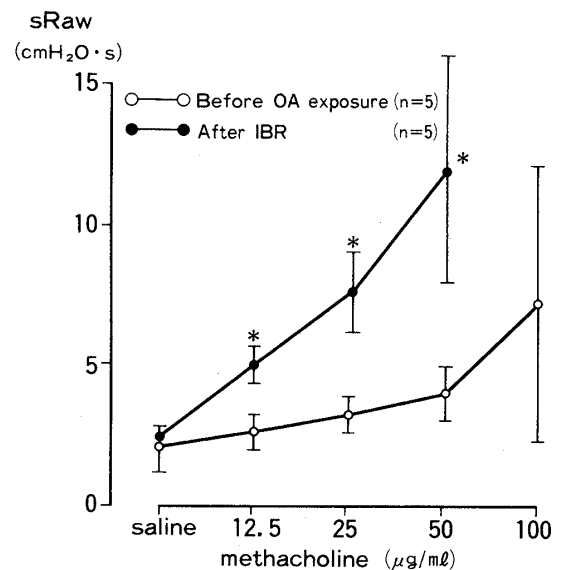


Fig. 1. Dose-response curve to methacholine before and after immediate bronchial response (IBR). The response was shown as mean $\pm$ SEM. There was a significant increase in sRaw after IBR. ($p < 0.05$)

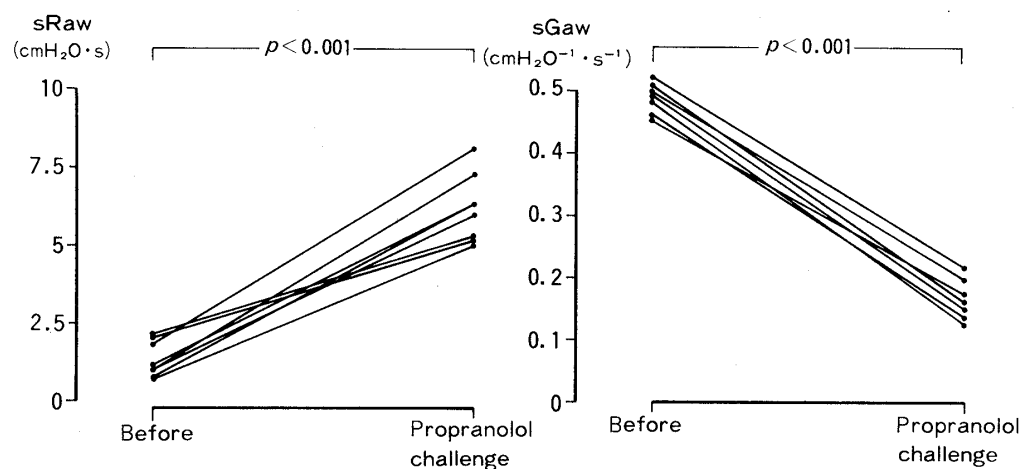


Fig. 2. Propranolol challenge (Inderal 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Changes of sRaw and sGaw after immediate bronchial response (IBR) in OA-sensitized guinea pigs. ($n=7$)

Propranolol induced bronchoconstriction was provoked after IBR.

考 察

現在まで、気道反応性亢進は遅発型喘息反応との関連が重要視され、組織学的には種々の炎症細胞の気道への浸潤、上皮障害等の気道炎症との関連が深いと考えられている¹⁾。一方、即時型喘息反応後早期より気道反応性は亢進するという報告もある³⁾。今回の著者らの実験結果はIBR直後、気道への炎症細胞浸潤が認められない早期より、メサコリンに対する気道反応性は有意に亢進していた。このメカニズムに肺 β 受容体機能異常が関与するかを、プロプラノロールを吸入投与して検討した。OA暴露前にはプロプラノロールを吸入投与しても気道収縮は認められなかったがIBR後は致死的な気道収縮が誘発された。以上より、IBR後の気道反応性亢進のメカニズムとして肺 β 受容体機能異常の関与が示唆された。

肺 β 受容体機能異常として次の2通りの可能性が考えられる。第一は、IBR時に肥満細胞などより遊離されたchemical mediatorsによりIBR後肺 β 受容体機能が低下する。この状態で気道収縮・拡張バランスが保たれていたが、さらにプロプラノロール吸入により、肺 β 受容体機能が遮断されたため、内因性カテコールアミンが作用せず気道収縮が誘発された可能性である。第二は、IBR後chemical mediatorsに拮抗するため内因性カテコールアミンが上昇し、肺 β 受容体機能が亢進した状態で気道収縮・拡張バランスが保たれていたが、プロプラノロール吸入によりこのバランスが不均衡になったため、気道収縮が誘発された可能性である。今回詳細な検討をしていないため、IBR後の肺 β 受容体機能が低下しているのか、または亢進しているのかは不明である。したがって、IBR後の状態を肺 β 受容体機能異常とした。

IBR後、肺 β 受容体機能異常がなぜ誘発されたかであるが、IBR時肥満細胞や肺胞マクロファージなどから遊離されるchemical mediatorsの関与が考えられる。chemical mediatorsにより、肺 β 受容体機能が低下することを示唆した例として、Falkertsらは、モルモットに15-HPETEを投与すると肺 β 受容体数は減少し、気道反応性が亢進したと報告している⁷⁾。また、Bacheletらは、PAF投与によりサルブタモールに対する肺胞マクロファージの細胞内cAMP反応が低下したと報告している⁸⁾。IBR後、肺 β 受容体機能が亢進しているという状態も推定されるが、我々の知る限り

では報告されていない。chemical mediatorsによる肺 β 受容体機能への影響がreceptor自体(数・親和性)の異常なのかpostreceptor(cAMP反応の低下など)の異常なのかまたは、内因性カテコールアミンとのバランスによるものなのかは今後の検討が必要である。また肺 β 受容体は気管支平滑筋以外に肥満細胞、上皮細胞、粘膜下分泌腺、副交感神経に広く分布している。IBR後、これらの組織に対するchemical mediatorsの影響も考慮しなければならないと考えられる。現在、これらの点について検討中である。

文 献

- 1) O'Byrne, P.M., Dolovich, J. and Hargreave, F. E.: Late asthmatic response. *Am. Rev. Respir. Dis.* 136, 740-751, 1987.
- 2) Cockcroft, D.W., Ruffin, R.E., Dolovich, J. and Hargreave, F.E.: Allergen-induced increase in non-allergic bronchial reactivity. *Clin. Allergy* 7, 503-513, 1977.
- 3) Joseph, E.T., Daniel, S., Leonard, B. and Murlas, C.G.: Bronchial reactivity increases soon after the immediate response in dual-responding asthmatic subjects. *Chest* 91, 21-25, 1987.
- 4) Szentivanyi, A.: The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J. Allergy* 42, 203, 1968.
- 5) 牧野莊平: β 受容体と喘息. 治療学 10, 671, 1983.
- 6) 星野 博, 小林英樹, 金野真一, 岡澤 明, 岡田陽子, 菅沼孝夫, 丸山 繁, 足立 満, 高橋昭三: モルモット遅発型気管支反応発現のメカニズム及び気道反応性亢進との関連について. アレルギー 38, 314-325, 1989.
- 7) Falkerts, G., Nijkamp, F.P. and Antoon, J.M. van Oosterhout: Induction in guinea pigs of airway hyperreactivity and decreased lung β -adrenoceptor number by 15-hydroperoxy-arachidonic acid. *Br. J. Pharmacol.* 80, 597-599, 1983.
- 8) Bachelet, M., Adolfs, M.J.P., Masliah, J., Berezziat, G., Vargaltig, B.B. and Bonta, I.L.: Interaction between PAF-acether and drugs that stimulate cyclic AMP in guinea-pig alveolar macrophage. *Eur. J. Pharmacol.* 149, 73-78, 1988.

THE MECHANISM OF AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS FOLLOWING
IMMEDIATE BRONCHIAL RESPONSE IN OVALBUMIN
(OA)-SENSITIZED GUINEA PIGS

Kenji Minoguchi, Hideki Kobayashi, Kenji Sunouchi, Hiroshi Hoshino, Shinichi Konno,
Akira Okazawa, Fumio Kokubu, Shunichi Mita,
Mitsuru Adachi and Terumi Takahashi

Department of First Internal Medicine, Showa University School of Medicine

We have previously demonstrated that airway responsiveness was enhanced following a late bronchial response (LBR) after an allergen challenge in ovalbumin (OA)-sensitized guinea pigs.

The purpose of the present studies was to evaluate whether airway responsiveness to methacholine increased after an immediate bronchial response (IBR) and the possible involvement of the beta-adrenoceptor dysfunction in OA-sensitized guinea pigs.

Guinea pigs were actively sensitized by aerosolized OA. Following OA exposure, IBR appeared. After IBR when specific airway resistance returned to the base line value, airway responsiveness to methacholine increased significantly. Before OA exposure, propranolol induced bronchoconstriction (PIB) was not provoked, however, after IBR, PIB was provoked and the guinea pigs died because of severe bronchoconstriction.

These results suggest that airway responsiveness to methacholine increases significantly after IBR. Furthermore, the dysfunction of the beta-adrenoceptor may be a mechanism of this hyperresponsiveness in OA-sensitized guinea pigs.
