気道肺疾患における Cyclic Nucleotides に関する研究

——とくに鼻アレルギー, 気管支喘息を中心とした
cAMP, cGMP と関連因子の検討——

*大岡久雄

Studies on Cyclic Nucleotides in Broncho-pulmonary Diseases with Special Reference to cAMP, cGMP and Various Relating Factors in Nasal Allergy and Bronchial Asthma

Hisao Ohoka. M.D.

The First Department of Internal Medicine, Nihon University, School of Medicine, Tokyo

The levels of plasma cyclic nucleotides (cyclic AMP, cyclic GMP) in 124 patients with bronchial asthma, 49 with various bronchopulmonary diseases and 24 normal individuals were measured using radioimmunoassay method. Various factors relating to the levels of cyclic nucleotides in bronchial asthma were also investigated.

The following results were obtained:

1. Plasma cAMP levels were higher than cGMP levels in normal individuals. Their G/A ratios were 0.15 ± 0.06 .
2. Plasma cAMP, cGMP levels and G/A ratios in patients with pulmonary tuberculosis, lung cancer and chronic bronchitis were higher than those in normal individuals.
3. The levels of cAMP, cGMP and G/A ratios in nasal washings after nasal provocation in patients with nasal allergy increased significantly compared with those of cAMP and cGMP, G/A ratio was decreased, before nasal provocation by specific antigen.
4. In asthmatic patients, plasma cGMP levels during the attack were higher than those in the attack free interval ($p < 0.01$), and plasma cAMP levels in the attack free interval were higher than those in the asthmatic attack.
5. High IgE antibody titers were well correlated with the levels of plasma cyclic nucleotides in asthmatic patients.

I 緒言

1957年 Sutherland¹⁾ によって cyclic AMP (以下 cAMP) が発見されてから, 気道肺疾患でも, その動態との関連が注目されるようになった。とくに, 気管支喘息 (以下喘息) では発症機序の要因の1つとされる気道過敏性や, β -アドレナリン受容体遮断説に大きな役割を果たすことが指摘されている²⁾。当教室でも,

気道過敏性に関して, 栗山³⁾, 大石⁴⁾ が検討を加えてきたが, 著者は, 血漿, 鼻洗滌液および尿中の cyclic nucleotides (CN) について, とくに, cAMP, cyclic GMP (cGMP) を測定し, 併せてこれらとの関連因子を検討し, 気道肺疾患とくに喘息における cAMP, cGMP の実態を明らかにしようとした。

II 研究方法

1. 対象

対象は, 健常者 24例, 喘息 124例, 鼻アレルギー15

*日本大学医学部第1内科学教室
(指導: 萩原忠文教授, 中島重徳講師)

例, 肺結核症16例, 慢性気管支炎7例, 肺癌5例, その他の呼吸器疾患8例の計199例で男性102例, 女性97例, 年齢は16歳~80歳である。

2. 研究方法

cAMP, cGMP 値は検体を Ashman ら⁸⁾, Cailla ら^{9), 7)}の方法により図1—Iのごとくサクシニール化を行ない, ついで Steiner ら^{8), 9)}の方法により図1—IIのように radio-immunoassay 法で測定した。採血は9時より12時の間に行なった。検体は4 Na・EDTAによって最終濃度5~10mMに調整し, 直ちに4°C, 3,000rpm, 5分間で遠心分離し, 血漿は測定まで-20°Cで冷凍保存した。採取した血液の一部はIgE, 好酸球およびコチゾール測定用とした。鼻誘発試験は右下鼻甲介に, 室内塵(HD)アレレルゲンディスク(鳥居社製)を15分間附着させて行なった。鼻洗滌法はYunginger¹⁰⁾, Nakajima ら¹¹⁾の方法に準じ, 左右鼻腔内に10mM・4Na・EDTAを含む生理的食塩水を5mlずつ注入して鼻洗滌液を採取した。採取後, 直ちに氷水中にてホモジナイズし, 4°C, 3,000rpm, 5分間で遠心分離し, 上清を測定まで-20°Cにて冷凍保存した。尿はcAMP測定のために10mM・4Na・EDTAにして1,000倍溶液とし, cGMP測定には100倍溶液として測定まで-20°Cで冷凍保存した。cAMP, cGMP測定にはcAMP, cGMP assay kit (Yamasa社製)を使用した。以上の方法で血漿, 尿および鼻洗滌液中cAMP, cGMP値を測定し, 併せてG/A比について検討した。一部症例については, 動脈血と静脈血間におけるCNの相関や, 24時間クレアチニンクリアランスと24時間CNクリアランスとの比較を行なった。その他, 血清IgE値, コーチゾール値および末梢血好酸球数その他との関連についても検討を加えた。

III 研究成績

1. 健常者の血漿および尿中cAMP, cGMP値

健常者24例の血漿cAMP値は図2に示したごとく $20.5 \pm 3.5 \mu\text{mol/ml}$, cGMP値は $3.2 \pm 1.8 \text{ pmol/ml}$, G/A比は 0.15 ± 0.06 であった。性別では, 男性では血漿cAMP値 $18.9 \pm 3.0 \text{ pmol/ml}$, 血漿cGMP値 $3.7 \pm 2.0 \text{ pmol/ml}$ でG/A比 0.18 ± 0.08 で, 女性では血漿cAMP値は $21.9 \pm 3.9 \text{ pmol/ml}$, 血漿cGMP値は $2.8 \pm 1.6 \text{ pmol/ml}$, G/A比では 0.12 ± 0.05 で血漿cAMP値は女性が高値($p < 0.05$)で, 血漿cGMP値では男性が高値傾向を示し, G/A比では女性が高値($p < 0.05$)であった。健常者6例の尿中cAMP,

図1 測定法

cGMP値はcAMP値 $0.36 \pm 0.14 \mu\text{mol/h}$ ($8.10 \pm 3.72 \mu\text{mol/day}$), cGMP値は $0.068 \pm 0.025 \mu\text{mol/h}$ ($1.17 \pm 0.25 \mu\text{mol/day}$)で, G/A比は 0.16 ± 0.06 であった。

2. 血漿cAMP, cGMP値の日内変動

健常者12例の日内変動は図3に示したごとく, cAMP値は21時~3時の夜間に低値傾向を示し, cGMP値は21時より0時で高値傾向を示したが, G/A比ではcGMPと同様の傾向を示したが推計学的に有意ではなかった。また, 昼間(9時より18時まで), 夜間(21時より6時まで)に分けて検討したが有意の変動を示さなかった。さらに尿中cAMPおよびcGMPの日内変動を6例について検討した。各症例間および同一症例でも変動が大きく一定の傾向はえられなかった。さらに昼間(8時より18時まで), と夜間(18時より8時まで)とに便宜上分けて尿中CN値を比較したところ, 尿中cGMP値は昼間 $0.70 \pm 0.30 \mu\text{mol/h}$ で, 夜間に比して高値であった($p < 0.02$)。さらに

図 2 健常者の血漿 cAMP, cGMP 値 (m=11, f=13)

図 3 健常者の血漿 cAMP, cGMP 値の日内変動 (N=12)

24時間クレアチンクリアランスと, cAMP, cGMP の24時間クリアランスについては, 24時間 cAMP クリアランスは 294 ± 128 l/day, 24時間 cGMP クリアランスは 83 ± 37 l/day, 24時間クレアチンクリアランス

は 66 ± 23 l/dayであり, これらのうち24時間 cAMP クリアランスが相関を示した ($n=7, r=0.79$) が, cGMP については相関関係は明らかでなかった。また, クレアチンクリアランスと比較すると cAMP

図 4 鼻アレルギーおよび気管支喘息以外の各種呼吸器疾患における cAMP, cGMP 値 (N=60)
N: 健常者, TB: 肺結核症, LC: 肺癌, CB: 慢性気管支炎, Oth: その他の呼吸器疾患

図 5 鼻アレルギー例における抗原鼻誘発前後の鼻洗滌液中の cAMP, cGMP 値の変動 (N=15)

クリアランスは約 5 倍, cGMP クリアランスは約 1.3 倍であった。

3. 各種疾患の血漿 CN 値は図 4 に示したごとくで, 血漿 cAMP 値および cGMP 値ともに, 各疾患は健常者よりも高値傾向を示した。血漿 cAMP 値は

肺結核症で $27.3 \pm 9.1 \text{ pmol/ml}$ と健常者に比較して高値 ($p < 0.01$) を示し, 肺癌でも $25.1 \pm 4.1 \text{ pmol/ml}$ と高値を示した ($p < 0.02$)。慢性気管支炎では $26.1 \pm 9.1 \text{ pmol/ml}$ と高値 ($p < 0.05$) を示した。その他の呼吸器疾患では $26.8 \pm 15.7 \text{ pmol/ml}$ であったが有意

差はなかった。血漿 cGMP 値は健常者に比較すると、肺結核症では $5.6 \pm 2.9 \text{ pmol/ml}$ と高値 ($p < 0.01$) を示し、肺癌でも $7.9 \pm 6.0 \text{ pmol/ml}$ と高値 ($p < 0.01$) であったが、慢性気管支炎では $5.9 \pm 3.6 \text{ pmol/ml}$ で

有意差はなかった。その他呼吸器疾患では $5.3 \pm 1.6 \text{ pmol/ml}$ と高値 ($p < 0.01$) を示した。また G/A 比では健常者と比較して肺癌では 0.31 ± 0.24 と高値 ($p < 0.01$) を示したが、肺結核症では 0.21 ± 0.11 , 慢性

図 6 気管支喘息における動静脈血中の cAMP, cGMP 値の比較

図 8 気管支喘息例における喘息発作および発作緩解時の血漿 cAMP, cGMP 値の比較 (N=124)

気管支炎では 0.17 ± 0.11 と有意差はなかった。その他の呼吸器疾患では 0.27 ± 0.11 と高値 ($p < 0.01$) を示した。

4. 鼻アレルギーの cAMP, cGMP 値

鼻アレルギー 15 例の血漿 cAMP 値は 26.1 ± 8.3 pmol/ml, cGMP 値は 6.1 ± 2.2 pmol/ml, G/A 比は 0.23 ± 0.05 で健常者に比していずれも高値を示した。HD による鼻誘発前後の鼻洗滌液中の cAMP, cGMP 値の比較成績を図 5 に示した。この際、鼻洗滌液中の cAMP, cGMP 値は、同一検体の総蛋白量で補正し $10^2 \times$ pmol/mg で表わした。誘発後 cAMP 値および cGMP 値も上昇したが、cAMP の上昇率が高く、G/A 比はむしろ低下を示した。血漿 cAMP, cGMP 値も誘発と同時に採血して測定したが、誘発前後で、いずれも明らかな変動はみられなかった。

5. 気管支喘息における cAMP, cGMP 値

1) 動脈血および静脈血中の cAMP, cGMP

喘息患者 49 例について肘部で動脈血および静脈血を同時採血し CN 値を比較した。図 6 に測定値を示したが、cAMP ($N=49$, $r=0.79$), cGMP ($N=49$, $r=0.86$) でともに、有意の正の相関がみられた。

2) 喘息発作の有無と cAMP, cGMP 値

喘息 124 例について発作時および発作緩解時の cAMP, cGMP 値を図 7 に示した。cAMP 値は発作

時は 23.4 ± 8.7 pmol/ml, 発作緩解時には 25.5 ± 8.8 pmol/ml で、cGMP 値は発作時 4.4 ± 2.2 pmol/ml, 発作緩解時 4.8 ± 2.4 pmol/ml であった。これらを同一症例 22 例についてみると図 8 のごとくで、cAMP 値は発作時 24.6 ± 10.0 pmol/ml で緩解時には、 29.9 ± 12.2 pmol/ml と増加がみられ ($p < 0.01$), cGMP 値は発作時 5.2 ± 2.7 pmol/ml で緩解時に 4.5 ± 2.3 pmol/ml と減少し ($p < 0.05$), G/A 比も 0.21 ± 0.09 から 0.17 ± 0.09 と低下した ($p < 0.02$)。なお緩解時とはキサンチン剤およびステロイド剤の使用後の緩解時である。さらに尿中 cAMP および cGMP 値を、喘息発作時 6 名、喘息発作緩解時 14 名について比較検討を行ない図 9 に示した。尿中 cAMP 値は発作時 $0.33 \pm 0.16 \mu\text{mol/h}$, 発作緩解時には $0.22 \pm 0.13 \mu\text{mol/h}$ で喘息発作時に比較して発作緩解時には尿中 cAMP 値は低下傾向を示した。尿中 cGMP では発作時 $0.038 \pm 0.024 \mu\text{mol/h}$, 発作緩解時 $0.032 \pm 0.017 \mu\text{mol/h}$ で尿中 cGMP 値の有意差は明らかでなかった。尿中 G/A 比については喘息発作時 0.18 ± 0.10 , 発作緩解時 0.18 ± 0.05 で両者間に差はなかった。これらを、さらに同一症例について検討すると図 10 のごとく尿中 cAMP 値は発作時 $0.33 \pm 0.16 \mu\text{mol/h}$, 緩解時 $0.20 \pm 0.11 \mu\text{mol/h}$ であり、有意差はなかったが、尿中 cGMP 値は発作時 $0.196 \pm 0.200 \mu\text{mol/h}$, 緩解時 0.168

図 8 気管支喘息同一症例における喘息発作時および緩解時の血漿 cAMP, cGMP 値の変動 ($N=22$)

図9 気管支喘息における喘息発作時および緩解時の尿中 cAMP, cGMP 値の比較 (N=24)

図10 気管支喘息同一症例における喘息発作時および緩解時の尿中 cAMP, GMP 値の比較 (N=6)

表 1 気管支喘息の型別による血漿 cAMP, cGMP 値の比較

疾 患		例数	cAMP (pmoles/ml)	cGMP (pmoles/ml)	G/A (ratio)
健 常 者		24	15.2~30.0(20.5± 3.5)	1.2~ 7.6(3.2±1.8)	0.05~0.36(0.15±0.06)
アトピー型	発 作 時	21	9.2~42.0(21.9± 7.5)	1.1~ 8.4(4.1±2.1)	0.09~0.42(0.18±0.06)
	非 発 作 時	51	11.2~60.0(24.3± 7.8)	1.1~12.0(4.3±1.9)	0.04~0.38(0.18±0.07)
感染型	発 作 時	13	12.4~51.0(26.1±11.2)	1.9~ 8.8(4.7±2.0)	0.07~0.31(0.19±0.06)
	非 発 作 時	20	14.5~67.0(27.7±10.5)	2.6~14.0(5.2±3.0)	0.04~0.41(0.20±0.09)
混合型	発 作 時	4	14.5~28.0(22.3± 6.8)	1.4~10.0(4.5±3.8)	0.10~0.36(0.18±0.11)
	非 発 作 時	15	10.6~42.0(26.5±10.0)	2.0~10.2(4.9±3.2)	0.07~0.39(0.19±0.09)

±0.169 μ mol/h で低下傾向を示した。G/A 比では発作時 0.20±0.12, 緩解時には 0.16±0.06 で同じく低下傾向を示した。

3) 喘息の型別による比較

喘息患者を大島の分類に従いアトピー型, 感染型, 混合型に分類し, おのおのを発作の有無について表1に示した。cAMP 値は, 各型間に有意の差をみとめず, また cGMP も, 各型間に有意の差をみとめなかった。さらに各型ともに, 発作時より緩解時に高値傾向を示した。

4) 血清 IgE 値との関係

血清 IgE 値を I 群 (<500IU/ml), II 群 (500~1000 IU/ml) および III 群 (1,000IU/ml<) の 3 群に便宜上分類し, それぞれと血漿 CN 値と比較検討し図11に示した。cAMP 値は I 群が 27.8±9.1pmol/ml, II 群が 26.6±9.9pmol/ml, III 群が 23.6±7.2pmol/ml と IgE 値の増加とともに減少傾向がみられた。cGMP 値では I 群で 4.0±1.7pmol/ml, II 群で 3.2±0.9pmol/ml, III 群で 4.7±1.6pmol/ml であった。G/A 比では I 群は 0.151±0.066, II 群は 0.131±0.044, III 群は

図11 気管支喘息におけるIgE 値と G/A 比の関係

0.221 ± 0.110 であった。G/A 比ではⅢ群がⅠ群に比して明らかに高値 ($p < 0.05$) であった。

5) 末梢血好酸球数との関係

末梢血好酸球数をⅠ群 ($<200/\text{mm}^3$), Ⅱ群 ($200 \sim 500/\text{mm}^3$) およびⅢ群 ($500/\text{mm}^3 <$) の3群に分け、血漿 CN 値との関係を比較すると、cAMP 値はⅠ群では $24.3 \pm 7.5 \text{ pmol/ml}$, Ⅱ群では $23.4 \pm 5.3 \text{ pmol/ml}$, Ⅲ群では $24.6 \pm 7.7 \text{ pmol/ml}$ であり、cGMP 値はⅠ群では $4.6 \pm 2.6 \text{ pmol/ml}$, Ⅱ群 $4.1 \pm 1.4 \text{ pmol/ml}$, Ⅲ群では $4.5 \pm 2.3 \text{ pmol/ml}$ であった。G/A 比ではⅠ群は 0.210 ± 0.125 , Ⅱ群では 0.181 ± 0.073 , Ⅲ群では 0.192 ± 0.094 で、いずれも各群間に明らかな差はなかった。

6) 血清コルチゾール値との関係

血清コルチゾール値をⅠ群 ($<40 \text{ ng/dl}$), Ⅱ群 ($40 \sim 120 \text{ ng/dl}$) およびⅢ群 ($120 \text{ ng/dl} <$) の3群に分けて検討した。cAMP 値はⅠ群で $28.6 \pm 3.6 \text{ pmol/ml}$, Ⅱ群で $26.2 \pm 8.0 \text{ pmol/ml}$, Ⅲ群で $25.0 \pm 3.6 \text{ pmol/ml}$ であり cGMP 値はⅠ群で $3.7 \pm 1.3 \text{ pmol/ml}$, Ⅱ群で $4.4 \pm 3.1 \text{ pmol/ml}$, Ⅲ群で $4.1 \pm 0.6 \text{ pmol/ml}$ であった。G/A 比ではⅠ群で 0.120 ± 0.050 , Ⅱ群で 0.171 ± 0.079 , Ⅲ群で 0.163 ± 0.028 で、各群との間で明らかな差はみられなかった。

7) 肺機能との関係について

喘息22例の肺機能成績 (肺活量, %肺活量, 一秒量, 一秒率, 一回換気量, 分時換気量, 換気数, MMF, 最大換気量, 呼吸抵抗, peak flow, flow volume curve による $\dot{V}_{75}$, $\dot{V}_{50}$, $\dot{V}_{25}$, 動脈血ガス分析 (PaCO_2 , PaO_2 , pH, SaO_2 , HCO_3^-) を行ない、それぞれの項目について血漿 CN 値との関連を調べたが、一定の関係はみられなかった。

8) 運動負荷との関係

3例の Exercised Induced Asthma (EIA) に運動負荷による発作誘発試験を行なった。しかし、運動負荷後も血漿 cAMP 値, cGMP 値, G/A 比についての変動は明らかではなかった。

IV 考 案

1957年 Surtherland ら¹¹⁾により cAMP が発見され、さらに 1963年 Ashman ら¹²⁾により cGMP が見だされてから、これらの両者が各種ホルモンをはじめとする種々の情報の second messenger として互いに拮抗しつつコントロールする物質であることが明らかにされている。

喘息との関連性については、アレルギー反応による化学伝達物質の遊離および気道過敏性への影響、IgE 抗体産生への影響などの可能性が考えられているが、まだ明らかにされていない。しかし、喘息発作の発現機序に CN が重要な働きをしていることは十分想像されるところであり、著者は、血漿 cAMP, cGMP を中心に、一部は、鼻洗液、尿中の cAMP, cGMP 値を検討して、これらとの関連の一端を明らかにしようとした。

1. 健常者の CN 値

健常者血漿 cAMP 値および cGMP 値は測定法による測定値の差異がみられるが、Steiner ら⁹⁾は血漿 cAMP 値は $8 \sim 20 \text{ pmol/ml}$, cGMP 値は $1.8 \sim 6.0 \text{ pmol/ml}$ と報告し、著者の成績と一致している。性別では cAMP 値で男性が女性より低値であり、cGMP 値および G/A 比では男性が女性よりも高値傾向であった。

健常者尿中 CN 値は尿中 cAMP 値 $0.36 \pm 0.14 \mu\text{mol/h}$ ($8.10 \pm 3.72 \mu\text{mol/day}$), 尿中 cGMP 値 $0.068 \pm 0.025 \mu\text{mol/h}$ ($1.17 \pm 0.25 \mu\text{mol/day}$), G/A 比は 0.16 ± 0.06 で、Williams ら¹²⁾とほぼ同様の成績を示した。Goldberg ら¹³⁾によると尿中への CN 排泄は尿量に関係せず、Taylor ら¹⁴⁾は尿中 cAMP は男性においてやや高く、Hamadah ら¹⁵⁾は月経周期の中間期に

20~40%増加すると報告している。

血漿および尿中の CN の日内変動は、各症例、各時間により変動が大きく一定の傾向は得られなかったが、日内変動については報告者^{16),17),18)}によって差異があるが、著者の成績では cGMP 値は昼間高値 ($p < 0.02$) を示した。血漿中および尿中 CN の動態について Broadus ら¹⁹⁾によれば、血漿中 CN は動的平衡にあり、静脈内に投与された、 ^3H -cAMP, ^3H -cGMP は血漿中より速やかに消失し、イヌリンクリアランスと相関し、 ^3H -cAMP の 19%, ^3H -cGMP の 13% が尿中へ排泄され、約 40% が肝および腎に取り込まれ、残り 40% がそれ以外で処理されるという。主に肝、腎への取り込み、腎よりの排泄が CN の代謝に重要な役割をしている。したがって、腎または肝の機能不全あるいは摘出により血中から CN の消失は遅れるという。尿中 cGMP はすべて血中より濾過されたものであるが、尿中 cAMP は血中よりの濾過以外に腎より由来の cAMP が排泄されるという。尿中の cAMP の 60% は血漿より、40% は腎由来であるという。著者の成績では、24 時間クレアチンクリアランスは cAMP クリアランスと相関 ($r = 0.79$) をしたが、cGMP クリアランスは相関 ($r = 0.42$) を示さなかった。Broadus ら¹⁹⁾によれば内因性 cAMP クリアランスは常にイヌリンのそれよりも 50% 大きく、内因性 cGMP クリアランスはイヌリンクリアランスと同じであったとしているが、著者の結果では内因性 cAMP クリアランスは内因性クレアチンクリアランスの約 5 倍、cGMP クリアランスは 1.3 倍であった。

2. 各種呼吸器疾患における CN 値

各種呼吸器疾患における CN 値は各疾患群の間では有意の差は明らかではないが、健常者との比較では明らかな差がみられた。薬剤投与、気道の感染等による影響も考えるべきと思われたが、今回はそれらとの検討は行なわなかった。

1) 鼻アレルギー

鼻汁あるいは鼻洗滌液中の CN 値は洗滌液の希釈度、鼻汁の混入の割合、鼻汁の濃度、鼻閉の強さ、回収率、洗滌液温度、患者の協調性などによりかなり影響される。鼻洗滌液は 37°C とし、得られた CN 測定値は同一条件で比較検討するため総蛋白質量 (mg/dl) との比で検討を加えた。また、鼻誘発前の鼻洗滌液中 CN が測定限界以下であった例は除外した。鼻洗滌液 CN 値の変化は鼻誘発後は cAMP 値、cGMP 値の増加傾向、G/A 比の減少 ($p < 0.02$) がみられ喘息発作時の血漿中および気管支筋中の CN と逆の変化を

示した。鼻粘膜という反応の場の相異によると考えられたが、鼻誘発により遊走して来た好酸球の CN を測定している可能性も考えられる。また、同時に測定した血漿中 CN はほとんど変化を示さず、鼻粘膜が体全体に占める割合が小さいためとも考えられた。

2. 気管支喘息における CN 値

動脈血は、肺循環後の血液で肺における代謝がよく反映されると考えられるが、静脈血採血に比して容易ではない。そこで、動脈血と静脈血中の CN 値を比較して、差がなければ、静脈血中の CN 値での検討が可能と考え、両者間の cAMP 値および cGMP 値を比較したが、cAMP ($r = 0.79$), cGMP ($r = 0.86$) とともに正の相関を示した。Broadus ら²⁰⁾によると血漿中の cAMP, cGMP の半減期はともに 30 分であり、それと末梢循環時間を考えると、末梢循環中に CN の血漿中への放出がなければ、静脈血中 CN の変化はないと考えられる。Blonde ら²¹⁾は犬による大動脈と大腿静脈中の CN を比較し明らかな差異は認めていない。内山ら²²⁾は健常例で動静脈血間でプロスタグランジン値の比較を行ない差異を認めていない。血漿 cAMP 値が、健常例に比較して喘息例で高値傾向を示したが、これは喘息例では、キサンチン剤や β 刺激剤を使用していたためと考えられ、また、血漿中 cGMP 値および G/A 比高値傾向を示したが、これは気道の過敏性亢進を反映し、その一因とも考えられた。さらに同一症例でみると発作緩解時では、発作時に比して cAMP は増加傾向がみられ、cGMP は減少傾向を示し G/A 比は明らかに低下していた。これは発作時に強力に β 刺激剤、キサンチン剤に加えてステロイド剤を使用したためと考えられる。Murard ら²³⁾はモルモットの気管支筋で、Parker ら^{24),25),26)}は、白血球を用いてキサンチン剤や β -刺激剤は cAMP を増加させ、アセチルコリン、ヒスタミンは cGMP を増加させるとし、喘息患者では cAMP が低下し、緩解期でも化学伝達物質で敏感に反応し、著しい気管支収縮を示すとしている。また、Jownley ら²⁷⁾ McGeady ら²⁸⁾は β 遮断剤によって気道過敏性が亢進し、喘息様発作を惹起させようとしている。このことは、北村ら²⁹⁾が、 α 遮断剤により気管支筋が弛緩し、ヒスタミンに対する感受性が低下するとしていることと類似した結果と考えられる。またステロイド剤も作用部位は明らかでないが、cAMP を増加させて気管支筋を弛緩させる³⁰⁾。

尿中 cAMP では Liebermann ら³¹⁾は喘息例で尿中 cAMP 排泄が低下しており、Bernstein ら³²⁾は健常

例および喘息例に気管支拡張剤を投与し、喘息例で尿中 cAMP 増加をみている。Coulson ら³²⁾ はキサンチン剤投与により、組織中 cAMP が増加し、尿中 cAMP 排泄率は低下し、血中 cAMP の増加がみられ、薬理作用として transport の阻害も考えられるとしている。Murard ら¹⁸⁾ はヒトではキサンチン剤投与により尿中 cAMP は変化しないが、cGMP の排泄が20~40%増加するといふ。著者の成績では、尿中 cAMP 値は変動が激しく発作の有無では有意差はないが、喘息例では尿中 cAMP 値は低下傾向を示した。尿中 cGMP は喘息例で低値 ($p < 0.01$) であった。尿中 G/A 比は変動がみられなかった。尿中 CN については、現在なお統一した成績は文献上得られていない。

喘息例をアトピー型、感染型および混合型に分類し、各型において発作、非発作時の CN を比較したが関連は明らかでなかった。

Plescia ら³⁴⁾ は IgG および IgM 抗体産生細胞で、細胞内 cAMP の増減と抗体産生とが相関するとしている。IgE 抗体産生について Nakazawa ら³⁵⁾ は、長期間 β 遮断剤を与え続けたマウスは IgE 抗体を産生しやすくなる傾向があるという。喘息患者でも β 受容体の機能低下状態がみられ、種々の抗原刺激により IgE 抗体が産生されやすいことから著者は CN と IgE 値について検討したが、IgE 高値群では血漿 cAMP 低値傾向、cGMP 高値傾向がみられ、G/A 比では高値 ($p < 0.01$) を示した。G/A 比が高いほど β 遮断も強いことから喘息発作の大きな因子となることが示唆される。

末梢血好酸球数、血清コルチゾールおよび肺機能と血漿 CN 値との間には明らかな関連はなかった。

Exercise-induced asthma の既応のある喘息患者に、気管支拡張剤を48時間中止し、Master single test の2/3を基準として運動負荷を行なった。気管支の弛緩がみられるとされている3分後³⁷⁾、および収縮が起こるとされている7分後³⁷⁾に肺機能検査、動脈血ガス分析および CN 測定を行なった。負荷運動量は自覚症状に合わせ増減させた。しかし、喘息発作は起こらず、肺機能検査にも変化は表われず、また血漿中の CN 変化も明らかでなかった。負荷運動量の不足、喘息が非発作時で安定していたためとも考えられた。Murad ら¹⁸⁾ は運動によって尿中 CN の変化はなかったと報告し、Eccleston ら³⁸⁾ は運動により変動があるという報告をしており一定していない。

V 結 論

気道、肺疾患および健常例199例の血漿、尿、および鼻洗滌液の CN 値を測定し、特に鼻アレルギーおよび気管支喘息を中心に CN 値と2、3の関連因子を検討し次の結果を得た。

1. 健常者の血漿 cAMP 値は $20.5 \pm 3.5 \text{ pmol/ml}$ 、cGMP 値は $3.2 \pm 1.8 \text{ pmol/ml}$ 、G/A 比は 0.15 ± 0.06 であり、性別では、cAMP は女性が高く ($p < 0.05$)、cGMP は男性が高値傾向、G/A 比では男性が高値 ($p < 0.05$) を示した。

日内変動は、血漿 CN 値では明らかではないが、尿中では昼間 cGMP 値が高値 ($p < 0.02$) を示した。

尿中 CN クリアランスとクレアチニンクリアランスとの間では、cAMP クリアランスが明らかな相関 ($r = 0.79$) がみられたが、cGMP では明らかでなかった。

2. 各種呼吸器疾患では健常例と比較して、血漿 cAMP 値は、肺結核症 ($p < 0.01$)、肺癌 ($p < 0.02$) および慢性気管支炎 ($p < 0.05$) で高値を示した。血漿 cGMP は肺結核症 ($p < 0.01$)、肺癌 ($p < 0.01$) で高値を示した。G/A 比では肺癌 ($p < 0.01$)、その他呼吸器疾患 ($p < 0.01$) で高値を示した。

3. 鼻アレルギー例における鼻誘発による鼻洗滌液中の CN 値の比較では誘発後に cAMP、cGMP の増加傾向、G/A 比の減少 ($p < 0.02$) が明らかであった。同時測定した血漿 CN 値では、明らかな変動はみられなかった。

4. 喘息例で動静脈中の cAMP 値 ($r = 0.79$)、cGMP 値 ($r = 0.86$) は明らかな相関があった。喘息非発作時には血漿 cAMP 高値 ($p < 0.01$)、発作時には cGMP 高値 ($p < 0.05$) が認められた。尿中 CN では喘息例尿中 cAMP 値および cGMP 値低値傾向を示し、尿 G/A 比では変化はみられなかった。発作時および気管支拡張剤による緩解時について同一症例で検討すると、発作緩解によって血漿 cAMP 増加 ($p < 0.01$)、cGMP 減少 ($p < 0.05$)、G/A 比では低下 ($p < 0.02$) を示した。尿中 cAMP 値の変動は明らかでなく、cGMP 値および G/A 比は低下傾向を示した。喘息患者をアトピー型、感染型、混合型に分類し、各々発作の有無により区別し検討したが各型の間に有意差は明らかでなかった。

5. 血漿 CN 値と血清 IgE 値の関連を比較すると、G/A 比高値群に IgE 高値 ($p < 0.05$) を示した。

6. 末梢血好酸球、血清コルチゾール値と血漿 CN

値の関連は明らかでなく, また, 肺機能および運動負荷による血中 CN の変動も明らかでなかった。

本論文の要旨は, 第27回日本アレルギー学会総会, 第18回日本胸部疾患学会総会, 第29回日本気管食道科学会総会で報告した。

終わりにご指導を賜った恩師萩原忠文教授ならびに中島重徳講師に深謝する。またご助言ご校閲をうけた天木一太教授に感謝し, さらに御援助をうけた第1内科第5研究室の山口道也博士ほかの各位ならびに石川淳子嬢に謝意を表する。

文 献

- 1) Sutherland, E.W. et al.: Fractionation and characterization of a cyclic adenosine ribonucleotide formed by tissue particles. *J. Biol. Chem.*, 232: 1077-1071, 1958.
- 2) Szentivanyi A.: The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J. Allergy*, 42: 203-232, 1968.
- 3) 栗山浩子: 気管支喘息における気道過敏性に関する研究, 日気食会報, 28: 113-125, 1976.
- 4) 大石光雄: 気道肺疾患における Prostaglandins に関する研究, 日気食会報, 28: 225-236, 1977.
- 5) Ashman, D.F. et al.: Isolation of adenosine 3', 5'-monophosphate and guanosine 3', 5'-monophosphate from rat urine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 11: 330-334, 1963.
- 6) Cailla H.L. et al.: Succinyl derivatives of adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate. Synthesis and purification, *Anal. Biochem.* 48: 62-72, 1972.
- 7) Cailla, H.L. et al.: Adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate assay at 10^{-15} mole level. *Anal. Biochem.*, 56: 394-407, 1973.
- 8) Steiner A.L. et al.: Radioimmunoassay for cyclic nucleotides. *J. Biol. Chem.*, 247: 1106-1113, 1972.
- 9) Steiner A.L. et al.: Radioimmunoassay for cyclic nucleotides. *J. Biol. Chem.*, 247: 1114-1120, 1972.
- 10) Yunginger, J.W. et al.: Seasonal changes in serum and nasal IgE concentrations. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 51: 174-186, 1973.
- 11) Nakajima, S. et al.: Differences between IgA and IgE as secretory proteins. *Clin. Exp. Immunol.*, 21: 306-317, 1975.
- 12) Williams, R.H. et al.: Hormone effects upon cyclic nucleotides excretion in man. *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*, 139: 447-454, 1972.
- 13) Goldberg, N.D. et al.: Cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate in mammalian tissues and urine. *J. Biol. Chem.*, 244: 4458-4466, 1969.
- 14) Taylor A.L. et al.: Factors influencing the urinary excretion of 3', 5'-adenosine monophosphate in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 30: 316-324, 1970.
- 15) Hamadah, K. et al.: Variation in urinary adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate content during the human menstrual cycle. *Biochem. Soc. Transactions*, 2: 461-462, 1974.
- 16) Chase, L.R. et al.: Pseudohypoparathyroidism. *J. Clin. Invest.*, 48: 1832-1844, 1969.
- 17) Holms, H. et al.: Diurnal variation of plasma and urinary adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate contents in normal human subjects. *Biochem. Soc. Transactions*, 2: 456-459, 1974.
- 18) Murad, F. et al.: Urinary excretion of adenosine 3', 5'-monophosphate and guanosine 3', 5'-monophosphate. *New Eng. J. Med.*, 286: 1382-1387, 1972.
- 19) Broadus, A.E. et al.: Kinetic parameters and renal clearances of plasma adenosine 3', 5'-monophosphate in man. *J. Clin. Invest.*, 49: 2222-2236, 1970.
- 20) Broadus, A.E. et al.: Extracellular cyclic nucleotides. *Ann. N.Y. Acad. Sci. USA.*, 185: 50-66, 1971.
- 21) Blonde, L. et al.: Plasma Clearance rates and renal clearance of ^3H -labeled cyclic GMP in the dog. *J. Clin. Invest.*, 53: 163-172, 1974.
- 22) 内山喬一・他: 気管支喘息: 気管支喘息患者の血中プロスタグランジン値と気道抵抗値, 臨床生理, 6: 536-542, 1976.
- 23) Murad, F. et al.: Cyclic GMP levels in incubations of guinea pig tracheal rings. *Clin. Res.*, 22: 47A, 1974.
- 24) Parker, C.W. et al.: Alterations in cyclic adenosine monophosphate metabolism in human bronchial asthma. *J. Clin. Invest.*, 52: 48-52, 1973.
- 25) Parker, C.W. et al.: Alterations in cyclic AMP metabolism in human bronchial asthma. *J. Clin. Invest.*, 52: 1336-1341, 1973.
- 26) Parker, C.W. et al.: Alterations in cyclic AMP metabolism in human bronchial asthma. *J. Clin. Invest.*, 52: 1342-1348, 1973.
- 27) Townley, R.G. et al.: Sensitisation to anaphylaxis and to some of its pharmacological mediators by blockade of the beta adrenergic receptors. *J. Allergy*, 39: 177-197, 1967.
- 28) McGeady, S. et al.: The effect of beta-adrenergic blockade on bronchial sensitivity to methacholine in normal and allergic rhinitis subjects. *J. Allergy*, 41: 108-109, 1968.
- 29) 石原陽子・他: α -受容体遮断剤による気管支拡張剤の作用増強効果について, 呼と循, 25: 45-49, 1977.
- 30) 北村 諭: 肺における cyclic AMP, cyclic GMP の代謝と作用, 代謝, 11: 1631-1641, 1974.
- 31) Lieberman, P. et al.: Urinary cyclic AMP

- levels in asthmatics. *Clin. Res.*, 21 : 72, 1973.
- 32) Bernstein, R.A. et al. : Decreased urinary cyclic 3', 5'-adenosine monophosphate (cAMP) after epinephrine in asthmatic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 49 : 86-135, 1972.
- 33) Coulson, R. et al. : Excretion and degradation of exogenous 3', 5'-monophosphate by isolated perfused rat kidney. *Life Sciences*, 14 : 545-556, 1974.
- 34) Plescia, O.J. et al. : Cyclic AMP and Immune responses. *Pro. Nat. Acad. Sci. USA*, 72 : 888-891, 1975.
- 35) Nakazawa, H. et al. : In vivo and in vitro effects of chronic propranolol administration of the immune responses in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 57 : 200- , 1976.
- 36) 山口道也 : 血清 IgE 値の各種呼吸器疾患における比較と気管支喘息での変動について, *アレルギー*, 24 : 120-132, 1975.
- 37) 塚本玲三 : Exercise-induced Asthma. *呼と循*, 24 : 699-704, 1976.
- 38) Eccleston, D. et al. : Exercise and urinary excretion of cyclic AMP. *Lancet*, 2 : 612-613, 1976.
- (別刷請求: 〒173 東京都板橋区大谷口上町30)
日本大学医学部第1内科
大岡久雄)
- (投稿受付 1978年6月5日)