気管支喘息における β -受容体, Cyclic Nucleotides, Adenylate Cyclase 活性に関する研究

*山 崎 公 世

Investigation on β -adrenoceptor, Cyclic Nucleotides, Adenylate Cyclase Activity in Bronchial Asthma

Kimiyo Yamasaki, M.D.

Fourth Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine, Osaka

The β -blockade theory is one of the hypotheses on the trigger mechanism of bronchial asthma. Although many reports have discussed whether or not asthmatic patients are in the β -blockade condition, the answer has not been obtained yet. In the present study, human peripheral lymphocytes were used for the experiment because they have the same β -adrenoceptor sub-type (β_2 -predominant) of trachea and bronchi at where asthmatic response develops.

We measured β -receptors, cyclic nucleotides and adenylate cyclase activity of the peripheral lymphocytes in asthmatics and controls. The patients were divided into four groups according to the kinds of drug used and one non-treated group. Effect of drugs on the above-stated factors was evaluated.

In the non-treated group, β -receptor Bmax tended to be lower and lymphocyte cAMP as well as lymphocyte adenylate cyclase activity was lower in compared with those of the control group. This observation suggests that asthmatic patients were in the β -blockade condition. However, in the xanthine treated group in which all patients suffered from a mild asthma and required the drug, Bmax tended to be lower than the non-treated group. It has been reported that 15-HPETE, a metabolite of arachidonic acid, reduces Bmax. Further comprehensive and detail studies with metabolites of arachidonic acid and chemical mediators may be needed in order to answer the question whether the β -blockade condition is primary or secondary.

Key words : bronchial asthma, β -adrenoceptor, cyclic nucleotides, adenylate cyclase

緒 言

気管支喘息(喘息)は種々の刺激に対する気道の反応性亢進による発作性, 可逆性気道狭窄を病態とする疾患とされている。この気道の反応性亢進すなわち気道過敏性亢進の原因として, 自律神経失調——とくに β -adrenoceptor (β -R)——との関連により, 1968年 Szentivanyi¹⁾は

β -R の機能低下が気管支喘息の成因であるとする β -adrenagic blockade theory を提唱した。1974年 Lefkowitz ら²⁾, および Aurbach ら³⁾ が radio ligant を用いて, β -R を測定することを可能として以来, β -blockade theory に関する賛否の報告が, 多くなされたが, いまだ結論に至っていない。これら報告の相違は, Sano ら⁴⁾が報告しているように, 異なった組織を用い, 異なった研究者による研究であるためかもしれない。事実, 同一薬剤を服用し, 同一人で

*近畿大学医学部第4内科学教室

多項目の因子を測定し比較検討した報告はきわめて少ない。今回、著者は気管支喘息発症の場合である、ヒト気管・気管支と同じ β -adrenoceptor subtype (β_2 優位)を有するヒト末梢血リンパ球を用いて、 β -adrenoceptor, second messengerであるcyclic nucleotides (CN), CN合成に関与するadenylate cyclase活性(AC活性)すなわち β -adrenoceptor systemを構成するこれらの因子を同一人で同時に測定することにより、 β -blockade状態が喘息患者で存在するのか否かを検討しようとした。また喘息治療薬が、これら因子にどのような影響を与えているのか、さらに重症度、病型により、これら因子に変化がみられるのかを検討した。

研究方法

1. 対 象

対象は健常群(男性16例, 女性4例, 22歳から38歳)20例, 喘息群(男性63例, 女性45例, 13歳から75歳)108例, 計128例である。喘息患者は使用薬剤により分類し検討した。すなわち, 薬剤未使用群(未群)19例, xanthine薬(theophylline)群(x 群)21例, β -stimulant(terbutalin sulfate)群(β 群)7例, xanthine薬・ β -stimulant群($x \cdot \beta$ 群)38例, xanthine薬・ β -stimulant・steroid群($x \cdot \beta \cdot s$ 群)23例である。これら各群間比較に際して肺機能検査上, VCおよびFEV_{1.0}に有意差を認めず, また, 未群, 薬剤使用群ともに採血前3週間以上薬剤を中止または服用している者を対象とした。さらに, 健常群および喘息群ともに, 肝機能障害, 腎機能障害および心機能に異常を認めたものは対象から除外した。なお, 健常群ならびに対象例についての薬物負荷試験に際しては, 研究主旨を説明の上, 承諾と協力を得た。

2. 方 法

1) ヒト末梢血リンパ球の調整

静脈血60 mlをヘパリン採血し, Ficoll-Paque®30 ml (Pharmacia Fine Chemical)を用い, 比重遠心分離法により4°C, 1,250 rpm (450G), 30分間遠心分離し, リンパ球を分離した。これにTris HCl buffer (pH 7.5)を3倍容加え, 4°C, 1,250 rpm (450G) 15分間遠心分

離による細胞洗浄を2回行い, 混在する血小板を除去し, 得られたpelletを以下の実験に供した。

2) β -adrenoceptor binding assay

前述のpelletをTris HCl buffer (pH 7.5) (incubation buffer)に再浮遊させ, 蛋白濃度測定(Lowryらの方法による)と同時に, Burken-Tuek算定板でcell countを行った。この時の細胞検定では, リンパ球は90%以上含まれ, その他単球5~6%, 多核白血球2~3%の混在を認めた。Reaction mixtureは, リンパ球浮遊液200 μ l, incubation buffer 100 μ l, 1-propranolol (ICI Pharma LTD) または蒸留水100 μ l, ¹²⁵I-CYP (NEN) 50 μ l (約 1×10^5 cpm)の計450 μ lである。反応は37°C, 30分incubation, ついで4°C incubation buffer 4 mlを加えて反応を停止させた。反応停止後, 直ちにWhatman® GF/C glass filterにより吸引濾過し, さらに, 4°C incubation buffer 4 mlで2回洗浄操作を繰り返した。Filterは乾燥後, Multi Crystal Gummy Counter LB2100 (Berthold社)で測定した。Binding assayの解析はscatchard plotにより最大受容体量(Bmax)と解離定数(Kd)を求め, Bmaxはmg蛋白当りの最大受容体量をfmolで示した。

3) 血漿およびリンパ球CN測定

血漿cAMP, およびcGMP測定は静脈血3 mlをEDTA採血し4°C, 3,000rpm(600G), 15分間遠心分離した血漿を試料とした。リンパ球CN測定は方法2.1)のpelletに6% HClO₄ 500 μ lを加え, potter型テフロンhomogenizerでhomogenize(4°C, 60秒間, 10回)し, 4°C, 3,000 rpm(600G) 5分間遠心分離した。上清は4°Cに保ち, 沈渣は同操作を反復し, これら上清を併せた後, 60% KOH 100 μ lを加えて混和し, 4°C, 3,000rpm (600G) 5分間遠心分離した上清を試料とした。これら試料はサクシニル化し, 測定まで-30°Cで保存した。測定はRIA法(ヤマサcAMP, cGMPkit)により行なった。サクシニル化した試料は, -30°C凍結保存の状態で30日間は安定であったが, 測定は2週間以内に行なった。

4) AC活性の測定

方法2.1)のpelletをTris HCl buffer (pH

表1 健常群における β -adrenoceptor, Cyclic Nucleotides, Adenylate Cyclase 活性, Steroid Receptor の成績および性, 年齢の影響

	β -adrenoceptor		Lymphocyte		Plasma		Adenylate	Steroid receptor	
	Bmax ¹⁾	Kd ²⁾	cAMP ³⁾	cGMP ³⁾	cAMP ⁴⁾	cGMP ⁴⁾	Cyclase ⁵⁾	Bmax ⁶⁾	Kd ⁷⁾
normal (n=20)	104.4 ±25.9	0.20 ±0.07	10.03 ±3.25	0.53 ±0.38	21.04 ±4.56	1.45 ±1.10	5.46 ±1.54	23.23 ±9.29	6.87 ±3.50
sex	Male (n=15)	102.6 ±26.8	0.18 ±0.05	10.86 ±3.83	0.52 ±0.40	23.23 ±6.61	1.62 ±1.16	5.57 ±1.77	21.9 ±7.1
	Female (n=5)	110.7 ±25.1	0.19 ±0.09	9.83 ±4.21	0.36 ±0.29	20.70 ±7.24	0.78 ±0.41	6.14 ±1.70	29.5 ±19.0
age	30 ≤ (n=15)	102.7 ±26.7	0.17 ±0.07	9.94 ±3.41	0.47 ±0.37	20.99 ±4.95	1.55 ±0.55	5.36 ±1.60	23.3 ±8.9
	<30 (n=5)	112.9 ±24.6	0.18 ±0.02	12.60 ±3.52	0.36 ±0.05	21.33 ±2.35	1.23 ±0.49	5.79 ±0.71	27.6 ±13.9

Bmax¹⁾: fmol/mg prot.Kd²⁾: nmolcAMP³⁾, cGMP³⁾: pmol/10⁷ cellcAMP⁴⁾, cGMP⁴⁾: pmol/mlA.C.⁵⁾: nmol/mg prot./60 min.Bmax⁶⁾: fmol/mg prot.Kd⁷⁾: nmol

7.5) 1 ml に再浮遊させ, homogenize (4°C, 60 秒間, 10回) した。Homogenate は 4°C で 1,000 rpm (130G), 7,000rpm (6,300G), 15,000rpm (28,000G) で各15分間遠心分離し, 得られた上清を粗細胞膜標本とし, 酵素活性測定を試料とした (蛋白濃度測定は2) と同法)。Reaction mixture は 1mM-EDTA, 1mM-ATP, 5mM-phosphoenolpyruvate, 10mM-MgCl₂, 10mM-theophylline, 10mM-KCl, 20mM-Tris HCl buffer (pH 7.4) (以上 final conc.)。10U pyruvate kinase (オリエンタル酵母社) 各20 μ l に粗細胞膜標本140 μ l の計300 μ l である。反応は37°C, 20分間 incubation し, 90°C, 4分間煮沸により反応を停止させた。反応液は4,000 rpm, 15分間遠心分離しその上清を精製水で50倍希釈し, cAMP 測定を行った。粗細胞膜標本は各検体とも二分し, 一方はそのまま, 他方は90°C 4分間煮沸したものを用い, それぞれ duplicate で実験を行った。酵素活性は非煮沸検体 cAMP と煮沸検体 cAMP との差より求めた。

5) Steroid receptor (SR) binding assay

土井ら⁵⁾の方法に従った。

6) 統計処理

データは student t-test, 回帰分析により解析した。群間比較は p value 0.05以下を有意とした。

成 績

1. 健 常 群

1) 健常群リンパ球 β -R, リンパ球および血漿 CN 値, リンパ球 AC 活性, リンパ球 SR

健常群のリンパ球 β -R の Bmax, Kd, リンパ球および血漿 cAMP, cGMP, リンパ球 AC 活性, リンパ球 SR の Bmax, Kd は表1のごとくであり, これら指標には, 性別, 年齢別による有意差は認めなかった。図には示さなかったが, β -R の Bmax とリンパ球および血漿 cAMP, Bmax と AC 活性との間 ($p < 0.005$), 血漿 cAMP と AC 活性との間 ($p < 0.05$) に有意の相関を認めたが, その他の組み合わせには相関を認めなかった。

2) 健常群 β -R に対する各種薬剤の影響

図1のごとく xanthine 薬投与によって Bmax は明らかな変動を示さなかった。 β -stimulant 投与群では同図のように, 投与8日

図1 健常群におけるリンパ球 Bmax におよぼす使用薬剤の影響

図2 健常群におけるリンパ球 cAMP におよぼす使用薬剤の影響

後には Bmax は 78.5 ± 34.1 fmol/mg prot. と低下した ($p < 0.025$) が、投与中止4日後には回復傾向を示し、7日後には Bmax 108.8 ± 24.5 fmol/mg prot., 14日後には 105.7 ± 26.1 fmol/mg prot. と、投与前値にほぼ回復した。

Xanthine 薬と β -stimulant 併用群では、投与8日後には 82.7 ± 26.9 fmol/mg prot. と低下した ($p < 0.01$) が、投与中止4日後には 94.2 ± 21.7 fmol/mg prot., 7日後には 102.0 ± 19.6

fmol/mg prot. で14日後には 112.8 ± 20.7 fmol/mg prot. と投与前値にほぼ回復を示した。つぎにリンパ球 cAMP の変化をみると、図2のように xanthine 薬投与群は軽度増加の傾向を示したが、 β -stimulant 投与群, xanthine 薬・ β -stimulant 投与群では明らかな変化を示さなかった。

2. 気管支喘息群

表2に喘息群のリンパ球 β -R, CN, AC 活性

の成績を示した。

1) 健常群および喘息各群の比較

(1) 健常群および喘息各群のリンパ球 β -R の比較

健常群, 喘息各群の Bmax を図 3 に示した

が, 健常群に比べ, 末群, x 群は低値傾向を示すが, これら 3 群間に明らかな差は認めなかった。健常群, 末群 Bmax は β -stimulant を投与している β 群, $x \cdot \beta$ 群, $x \cdot \beta \cdot s$ 群に比べ高値を示した。健常群および喘息各群の Kd には明

表 2 使用薬剤別喘息各群における β -adrenoceptor, Cyclic Nucleotides, Adenylate Cyclase 活性, Steroid Receptor の成績

	β -adrenoceptor		Lymphocyte		Plasma		Adenylate	Steroid receptor	
	Bmax ¹⁾	Kd ²⁾	cAMP ³⁾	cGMP ³⁾	cAMP ⁴⁾	cGMP ⁴⁾	Cyclase ⁵⁾	Bmax ⁶⁾	Kd ⁷⁾
non therapy (n=19)	95.8 ±12.5	0.23 ±0.09	7.64 ±1.49	1.02 ±0.63	18.10 ±3.53	1.52 ±0.88	5.44 ±1.53	—	—
Xanthine (n=21)	89.6 ±22.6	0.24 ±0.09	10.19 ±3.41	1.12 ±0.77	22.45 ±5.84	1.85 ±1.33	4.24 ±1.54	20.94 ±6.44	4.97 ±0.50
β -stimulant (n=7)	72.7 ±12.8	0.20 ±0.11	5.35 ±1.98	1.35 ±0.40	15.66 ±5.30	2.05 ±1.12	3.16 ±1.20	21.95 ±7.53	6.48 ±2.64
Xanthine $\cdot \beta$ - stimulant (n=38)	75.5 ±16.7	0.23 ±0.09	8.81 ±3.63	1.22 ±0.70	23.72 ±5.68	1.98 ±1.34	3.84 ±1.43	21.78 ±4.81	6.48 ±2.68
Xanthine $\cdot \beta$ - stimulant $\cdot$ Steroid (n=23)	80.9 ±20.5	0.25 ±0.13	9.46 ±3.23	1.09 ±0.59	22.27 ±6.00	1.68 ±1.21	5.55 ±1.67	74.68 ±5.03	4.50 ±2.94

Bmax¹⁾: fmol/mg prot.

Kd²⁾: nmol

cAMP³⁾, cGMP³⁾: pmol/10⁷ cell

cAMP⁴⁾, cGMP⁴⁾: pmol/ml

A.C.⁵⁾: nmol/mg prot./60 min.

Bmax⁶⁾: fmol/mg prot.

Kd⁷⁾: nmol

図 3 健常群および喘息各群におけるリンパ球 Bmax

図4 健常群および喘息各群におけるリンパ球cAMP

図5 健常群および喘息各群におけるリンパ球cGMP

らかな差を認めなかった。

(2) 健常群および喘息各群のリンパ球 cAMP および cGMP の比較

末群のリンパ球 cAMP は図 4 に示すように、健常群に比べ低値を示した。Xanthine 薬を投与している x 群、x・ β 群、x・ β ・s 群のリンパ球 cAMP は図 4 に示すように、健常群との間に明らかな差は認めなかった。また、これら喘息 3 群間にも明らかな差は認めなかった。また、 β 群はすべての群に比べ低値を示した。リンパ球 cGMP は図 5 に示すように喘息各群ともに健常群に比べて有意に高値を示した。

(3) 健常群および喘息各群の血漿 cAMP および cGMP の比較

血漿 cAMP は図 6 に示すように、リンパ球 cAMP と同様な変化を示した。血漿 cGMP はいずれも明らかな差を示さなかった。

(4) 健常群および喘息各群のリンパ球 AC 活性の比較

末群、x・ β ・s 群の AC 活性は図 7 に示すように、健常群とほぼ同値を示した。健常群、末群の AC 活性は、x 群、x・ β 群に比べ高値を示した。図には示さなかったが、 β 群を除く各群で

Bmax とリンパ球 cAMP、血漿 cAMP、AC 活性間、AC 活性とリンパ球 cAMP 間に有意の相関性を認めた。

2) 重症度分類による比較

(1) 重症度による β -R, CN, AC 活性, SR の比較

各重症度別の成績を表 3 に示した。すなわち β -R の Bmax は、中等症群は軽症群に比べ低値を示したが、リンパ球 cAMP、AC 活性には各群間で差を認めなかった。3 群ともに、Bmax とリンパ球および血漿 cAMP の間に相関を認めた。また、軽症群、中等症群では Bmax と AC 活性の間、AC 活性とリンパ球 cAMP 間にも相関を認めた。喘息群を重症度分類し比較検討したが、これらをさらに使用薬剤別に分類し検討した。ただし重症群は症例数が 10 例と少ないため、検討の対象から除外した。

(2) 軽症群使用薬剤別 β -R, CN, AC 活性
軽症群を薬剤別各群に分け、それぞれの β -R, CN, AC 活性の成績を表 4 に示した。 β -R は喘息各群の Bmax (図 3) と同様な変化を示した。軽症群末群 Bmax は x・ β 群に比べ高値を示した。表には示さなかったが、非発作時

図 6 健常群および喘息各群における血漿 cAMP

図7 健常群および喘息各群における adenylate cyclase 活性

表3 重症度別, 喘息各群の β -adrenoceptor, Cyclic Nucleotides, Adenylate Cyclase 活性, Steroid Receptor の成績

	β -adrenoceptor		Lymphocyte		Plasma		Adenylate	Steroid receptor	
	Bmax ¹⁾	Kd ²⁾	cAMP ³⁾	cGMP ³⁾	cAMP ⁴⁾	cGMP ⁴⁾	Cyclase ⁵⁾	Bmax ⁶⁾	Kd ⁷⁾
mild	89.1	0.24	8.96	1.30	21.41	1.84	4.72	20.73	6.88
(n=52)	± 19.3	± 0.1	± 3.04	± 1.10	± 5.84	± 1.22	± 1.61	± 5.91	± 2.93
moderate	76.2	0.23	8.95	1.24	23.24	2.04	4.31	17.83	6.40
(n=46)	± 15.9	± 0.11	± 3.50	± 0.69	± 7.31	± 1.33	± 1.63	± 6.20	± 2.56
severe	86.3	0.27	8.96	0.77	19.68	0.91	4.61	15.38	6.52
(n=10)	± 24.7	± 0.12	± 3.51	± 0.62	± 5.70	± 0.53	± 4.30	± 7.10	± 4.30

Bmax¹⁾: fmol/mg prot
Kd²⁾: nmol
cAMP³⁾, cGMP³⁾: pmol/10⁷ cell
cAMP⁴⁾, cGMP⁴⁾: pmol/ml

A.C.⁵⁾: nmol/mg prot/60min
Bmax⁶⁾: fmol/mg prot
Kd⁷⁾: nmol

Bmax を比較すると, 末群は β 群, $\alpha \cdot \beta$ 群に比べ高値を示し ($p < 0.005$, $p < 0.05$), 非発作時 Bmax は発作時に比べ高値の傾向を示した。各群 Kd に明らかな差は認めなかった。リンパ球 cAMP は喘息各群の cAMP (図4) と同様の变化を示した。軽症群末群, リンパ球 cAMP は, α 群, $\alpha \cdot \beta$ 群に比べ低値を示し, 末群リンパ球

cAMP は β 群に比べ高値を示した。図には示さなかったが, 非発作時リンパ球 cAMP も同様の变化を示し, かつ, 非発作時が発作時に比べ高値の傾向を示した。軽症群末群血漿 cAMP は, 喘息各群血漿 cAMP (図6) および軽症群リンパ球 cAMP と同様の变化を示した。AC 活性についてみると, 喘息各群 AC 活性 (図7) のよ

表 4 軽症群の薬剤別 β -adrenoceptor, Cyclic Nucleotides, Adenylate Cyclase 活性の成績

	β -adrenoceptor Bmax ¹⁾ Kd ²⁾		Lymphocyte cAMP ³⁾ cGMP ³⁾		Plasma cAMP ⁴⁾ cGMP ⁴⁾		Adenylate Cyclase ⁵⁾
non therapy (n=18)	96.2 ±13.0	0.25 ±0.09	7.89 ±1.25	0.99 ±0.67	18.61 ±3.32	1.43 ±0.92	5.39 ±1.64
Xanthine (n=20)	90.2 ±23.0	0.24 ±0.09	10.53 ±3.14	1.15 ±0.77	22.95 ±5.52	1.90 ±1.12	4.24 ±1.54
β -stimulant (n=6)	71.3 ±13.5	0.20 ±0.12	4.64 ±1.06	1.30 ±0.43	17.12 ±4.38	2.05 ±1.12	2.31
Xanthine • β -stimulant (n=8)	82.7 ±11.4	0.24 ±0.08	9.92 ±3.00	1.18 ±0.41	25.08 ±7.48	1.90 ±1.25	4.70 ±1.23

Bmax¹⁾: fmol/mg protA.C.⁵⁾: nmol/mg prot/60 minKd²⁾: nmolcAMP³⁾, cGMP³⁾: pmol/10⁷ cellcAMP⁴⁾, cGMP⁴⁾: pmol/ml表 5 中等症群における使用薬剤別 β -adrenoceptor, Cyclic Nucleotides, Adenylate Cyclase 活性の成績

	β -adrenoceptor Bmax ¹⁾ Kd ²⁾		Lymphocyte cAMP ³⁾ cGMP ³⁾		Plasma cAMP ⁴⁾ cGMP ⁴⁾		Adenylate Cyclase ⁵⁾	Steroid receptor Bmax ⁶⁾ Kd ⁷⁾	
Xanthine • β -stimulant (n=29)	73.9± ±17.5	0.22 ±0.09	8.63 ±3.98	1.21 ±0.76	23.68 ±7.69	2.00 ±1.41	3.69 ±1.37	17.65 ±8.91	6.20 ±2.21
Xanthine • β -stimulant • Steroid (n=16)	76.6 ±18.4	0.25 ±0.14	9.47 ±3.21	1.29 ±0.55	22.96 ±6.30	2.08 ±1.24	5.36 ±1.61	15.77 ±4.02	6.87 ±4.04

Bmax¹⁾: fmol/mg protA.C.⁵⁾: nmol/mg prot/60 minKd²⁾: nmolBmax⁶⁾: fmol/mg protcAMP³⁾, cGMP³⁾: pmol/10⁷ cellKd⁷⁾: nmolcAMP⁴⁾, cGMP⁴⁾: pmol/ml

うに有意差は認めなかったが、未群は、 α 群、 $\alpha \cdot \beta$ 群に比べ高値の傾向を示した。未群 Bmax, リンパ球および血漿 cAMP, AC 活性相互間に相関性を認めた。また未群のこれら因子は健常群に比べ低値傾向を示した。

(3) 中等症群使用薬剤別 β -R, CN, AC 活性

中等症群で症例数の多い $\alpha \cdot \beta$ 群, $\alpha \cdot \beta \cdot s$ 群の成績を表 5 に示した。血漿 cAMP を除き, $\alpha \cdot \beta \cdot s$ 群が $\alpha \cdot \beta$ 群に比べ高値の傾向を示した。表には示さなかったが, 非発作時 AC 活性は $\alpha \cdot \beta \cdot s$ 群が $\alpha \cdot \beta$ 群に比べ高値 ($p < 0.005$) を示

した。また軽症群, 重症群の $\alpha \cdot \beta$ 群 Bmax, リンパ球および血漿 cAMP, AC 活性を比較すると, 軽症群が高値の傾向を示した。

3) 病型別分類による比較

喘息を病型別に分類し, それぞれの β -R, CN, AC 活性, SR の成績を表 6 に示した。

(1) 各病型群の β -R, CN, AC 活性についての比較

アトピー型 Bmax は, 混合型および感染型に比べ高値を示した ($p < 0.05$, $p < 0.025$)。リンパ球 cAMP は, アトピー型が混合型および感染

型に比べ高値の傾向を示した。アトピー型、混合型 AC 活性は、感染型に比べ高値(ともに $p < 0.05$)を示した。この病型別分類を、さらに使用薬剤別にわけ比較検討した。

(2) アトピー型使用薬剤別 β -R, CN, AC 活性の比較

β -R, CN, AC 活性それぞれの成績を表 7 に

示す。Bmax は喘息各群 Bmax (図 3) と同様の变化を示し、未群と x 群 Bmax はほぼ同値を示し、ともに β 群に比べ高値を示した。また、未群は x・ β 群に比べ高値を示した。リンパ球 cAMP は喘息各群リンパ球 cAMP (図 4) と同様の变化を示し、未群は、x 群に比べ低値傾向を示した。血漿 cAMP, AC 活性は、喘息各群

表 6 病型別、喘息各群の β -adrenoceptor, Cyclic Nucleotides, Adenylate Cyclase 活性, Steroid Receptor の成績

	β -adrenoceptor Bmax ¹⁾ Kd ²⁾		Lymphocyte cAMP ³⁾ cGMP ³⁾		Plasma cAMP ⁴⁾ cGMP ⁴⁾		Adenylate Cyclase ⁵⁾	Steroid receptor Bmax ⁶⁾ Kd ⁷⁾	
atopy (n=37)	90.6 ±22.8	0.24 ±0.10	9.80 ±3.55	1.15 ±0.77	22.45 ±5.92	1.97 ±1.41	5.29 ±1.58	18.98 ±6.61	7.03 ±2.00
mixed (n=24)	75.8 ±14.4	0.28 ±0.17	8.66 ±3.25	1.24 ±0.68	21.60 ±4.84	1.82 ±1.05	4.94 ±1.61	16.81 ±5.99	6.38 ±3.38
infectious (n=46)	78.3 ±17.3	0.23 ±0.12	8.12 ±2.90	1.12 ±0.57	21.24 ±7.72	1.72 ±1.18	3.41 ±1.51	19.55 ±6.65	6.50 ±2.86

Bmax¹⁾: fmol/mg prot

Kd²⁾: nmol

cAMP³⁾, cGMP³⁾: pmol/10⁷ cell

cAMP⁴⁾, cGMP⁴⁾: pmol/ml

A.C.⁵⁾: nmol/mg prot/60min

Bmax⁶⁾: fmol/mg prot

Kd⁷⁾: nmol

表 7 アトピー型群の使用薬剤別 β -adrenoceptor, Cyclic Nucleotides, Adenylate Cyclase 活性の成績

	β -adrenoceptor Bmax ¹⁾ Kd ²⁾		Lymphocyte cAMP ³⁾ cGMP ³⁾		Plasma cAMP ⁴⁾ cGMP ⁴⁾		Adenylate Cyclase ⁵⁾
non therapy (n=9)	103.9 ±10.4	0.22 ±0.08	8.57 ±0.95	0.85 ±0.81	19.61 ±2.85	1.66 ±0.82	5.93 ±1.21
Xanthine (n=7)	101.3 ±22.8	0.24 ±0.08	12.05 ±4.11	0.90 ±0.97	24.47 ±5.41	1.99 ±2.12	5.41 ±1.61
β -stimulant (n=3)	74.0 ±7.1	0.24 ±0.16	6.70 ±2.03	1.63 ±0.15	12.00 ±5.09	2.45 ±1.06	3.16 ±1.20
Xanthine・ β -stimulant (n=12)	81.7 ±16.7	0.23 ±0.08	10.50 ±3.86	1.37 ±0.69	24.83 ±4.21	2.20 ±1.36	4.61 ±1.49
Xanthine・ β -stimulant・Steroid (n=5)	75.8 ±30.8	0.29 ±0.18	9.51 ±4.64	1.17 ±0.68	23.22 ±6.23	1.79 ±1.72	6.23 ±1.58

Bmax¹⁾: fmol/mg prot

Kd²⁾: nmol

cAMP³⁾, cGMP³⁾: pmol/10⁷ cell

cAMP⁴⁾, cGMP⁴⁾: pmol/ml

A.C.⁵⁾: nmol/mg prot/60min

血漿 cAMP, AC 活性 (図 6, 7) と同様の变化を示した。これらの各群は, 発作症例が少なく, 発作の影響は検討できなかった。未群 Bmax, リンパ球および血漿 cAMP, AC 活性は Bmax を除き健常群に比べ低値傾向を示した。

(3) 混合型使用薬剤別 β -R, CN, AC 活性の

比較

それぞれの成績を表 8 に示す。Bmax, リンパ球 cAMP は喘息各群 Bmax, リンパ球 cAMP (図 3, 4) と同様の变化を示し, とともに x 群は $x \cdot \beta$ 群に比べ高値を示した。AC 活性についてみると, $x \cdot \beta$ 群が x 群に比べ高値を示した。

表 8 混合型群の使用薬剤別 β -adrenoceptor, Cyclic Nucleotides, Adenylate Cyclase 活性の成績

	β -adrenoceptor		Lymphocyte		Plasma		Adenylate
	Bmax ¹⁾	Kd ²⁾	cAMP ³⁾	cGMP ³⁾	cAMP ⁴⁾	cGMP ⁴⁾	Cyclase ⁵⁾
Xanthine (n = 7)	86.7 ± 12.2	0.28 ± 0.16	10.19 ± 3.29	1.45 ± 0.81	21.97 ± 5.96	1.77 ± 0.86	3.77 ± 0.55
Xanthine • β -stimulant (n = 7)	68.4 ± 16.4	0.22 ± 0.12	7.67 ± 3.67	1.17 ± 0.73	21.96 ± 4.36	1.86 ± 1.21	4.52 ± 1.98
Xanthine • β -stimulant • Steroid (n = 8)	75.9 ± 10.9	0.26 ± 0.14	9.04 ± 2.49	1.07 ± 0.65	21.03 ± 5.79	1.67 ± 1.23	5.79 ± 1.30

Bmax¹⁾: fmol/mg prot

A.C.⁵⁾: nmol/mg prot/60 min

Kd²⁾: nmol

cAMP³⁾, cGMP³⁾: pmol/10⁷ cell

cAMP⁴⁾, cGMP⁴⁾: pmol/ml

表 9 感染型群の使用薬剤別 β -adrenoceptor, Cyclic Nucleotides, Adenylate Cyclase 活性の成績

	β -adrenoceptor		Lymphocyte		Plasma		Adenylate
	Bmax ¹⁾	Kd ²⁾	cAMP ³⁾	cGMP ³⁾	cAMP ⁴⁾	cGMP ⁴⁾	Cyclase ⁵⁾
non therapy (n = 8)	87.0 ± 6.71	0.28 ± 0.10	7.15 ± 1.02	1.24 ± 0.35	16.3 ± 1.76	1.41 ± 1.10	4.52 ± 1.60
Xanthine (n = 7)	76.6 ± 18.2	0.19 ± 0.07	8.60 ± 2.36	1.01 ± 0.40	20.91 ± 5.76	1.79 ± 0.78	3.32 ± 1.63
β -stimulat (n = 3)	74.0 ± 20.20	0.16 ± 0.09	4.25 ± 0.21	0.85 ± 0.07	17.16 ± 6.03	1.49 ± 1.26	—
Xanthine • β -stimulant (n = 19)	74.27 ± 16.2	0.23 ± 0.09	8.15 ± 3.26	1.15 ± 0.72	23.66 ± 10.11	1.88 ± 1.42	3.16 ± 0.89
Xanthine • β -stimulant • Steroid (n = 9)	82.7 ± 15.7	0.22 ± 0.09	9.47 ± 3.34	1.08 ± 0.57	21.59 ± 4.45	1.65 ± 1.10	4.24 ± 2.14

Bmax¹⁾: fmol/mg prot

A.C.⁵⁾: nmol/mg prot/60 min

Kd²⁾: nmol

cAMP³⁾, cGMP³⁾: pmol/10⁷ cell

cAMP⁴⁾, cGMP⁴⁾: pmol/ml

(4) 感染型使用薬剤別 β -R, CN, AC 活性の比較

それぞれの成績を表9に示した。 β -R, Kdともに各群間で、有意差を認めなかった。リンパ球および血漿 cAMP は、喘息各群リンパ球、血漿 cAMP (図4, 6)と同様の变化を示し、x群、x・ β ・s群は β 群に比べ高値傾向を示した。AC活性も、喘息各群AC活性(図7)と同様の变化を示し、未群はx群、x・ β 群に比べ高値を示した。未群Bmax, リンパ球および血漿cAMP, AC活性は健常群に比べ低値を、アトピー型未群に比べ低値傾向を示した。

考 察

喘息の発症機序の要因として、自律神経系異常が指摘されているが、1968年 Szentivanyi¹¹⁾は百日咳ワクチン処理マウスおよびラットの実験から喘息発症機序の要因として、 β -adrenagic theory を提唱した。この説に関して、1974年、Lefkowitz ら²⁾、Aurbach ら³⁾が radio ligand を用いた radioreceptor assay による β -R 測定以後、各種実験動物およびヒトで、各種臓器・組織を用いた報告がなされてきたが、喘息患者の気管支平滑筋の β -R を測定することは、現在の方法では不可能である。しかし、Minneman ら⁶⁾は、 β_1 および β_2 受容体の薬剤特異性は哺乳動物の間では、組織または種が違っても同じであること、リンパ球⁸⁾とモルモット気管支平滑筋の nor-epinephrine, epinephrine, isoproterenol に対する作用強度比が同じで、 β -R の subtype が β_2 type であると報告しており、ヒト気管支の代りにヒトリンパ球を用い、喘息患者に β -blockade 状態が存在する⁹⁾か否¹⁰⁾かについて検討されているが、いまだ結論に至っていない。ヒトリンパ球 β -R は、内因性、外因性の様々な影響を受けるため、 β -blockade 状態を比較検討する際に、できるだけこれらの影響を除外して検討しなければならない。内因性要因として重要な因子に、血中カテコールアミンがあり、精神的ストレス、運動も血中カテコールアミンを介して β -R に影響を及ぼすと言われている。加齢による影響は、リンパ球 β -R を減少させる¹¹⁾、変化させないという報告¹²⁾、性差についてはリンパ球では差を認めない⁴⁾との報

告があり、著者の成績は、健常群および喘息薬剤未使用群ともに、性差、加齢による β -R の Bmax への影響を認めなかった。疾患による β -R への影響では、心筋虚血、うつ血性心不全は β -R を増加させるとの報告がみられるが、今回、著者は、高血圧症、うつ血性心不全、肝・腎機能障害をもつ者は、対象から除外し、採血前10分間の安静、採血時間帯を一定にすることにより、これらの影響因子を除外した。

1. 健常群リンパ球および血漿の各指標におよぼす薬剤負荷の影響について

1) β -stimulant の影響について

健常者に β -stimulant を7日間連用時、リンパ球 β -R の Bmax は有意に低下し、投与中止2~4日より回復の傾向がみられ、前値に復するのに約2週間を要した。Morris ら¹³⁾も同様の成績を示しているが、この低下は down regulation によるものと考えられ、 β -R 数の減少は使用する β -stimulant の β -R に対する親和性および血中濃度により異なる。 β -stimulant 投与による生理的防御ともいえるこの脱感受性は、連用後の β -stimulant 吸入に対する気道反応の低下¹⁴⁾、とくに中枢気道での反応の低下¹⁵⁾、 β -R 数の低下に伴うアレルゲン吸入に対する気道過敏性が亢進するとの報告より、全身性の変化であり、喘息発症機序における β -R の重要性が示唆される。リンパ球 β -R の Kd は、有意の変化を認めなかった。健常群リンパ球 CN では、 β -R の低下にかかわらず、その second messenger である cAMP は変化しなかった。Morris ら¹³⁾は、ephedrine 7日間連用後も、リンパ球 cAMP は変化しなかったが、epinephrine 皮下注射による cAMP 増加反応は抑制されたと報告しており、 β -R とリンパ球 cAMP の間を媒介する AC 活性、G unit などによる生理的代償機構の関与、 β -stimulant の長期投与による影響の検討も必要と考えられた。

2) Xanthine 薬の影響について

Xanthine 薬の健常群リンパ球 β -R への影響をみると、Bmax, Kd, ともに変化を認めなかった。Xanthine 薬の作用として、phosphodiesterase 阻害作用が従来よりいわれているが、近年ではアデノシン拮抗作用、内因性カテコールアミン遊離作用、抗炎症作用が指摘されている。

とくにカテコールアミン遊離作用について、著者ら¹⁷⁾は、xanthine 薬静注後に血漿 epinephrine の増加を、また、Higbee ら¹⁸⁾は xanthine 薬内服用後、血漿 epinephrine, nor-epinephrine の増加を認めている。しかし、今回の成績では、xanthine 薬の内因性カテコールアミン遊離による β -R への影響を認めなかった。この相違の一因として、xanthine 薬長期投与時に、内因性カテコールアミンの遊離が持続して起こるのか、negative feedback 機構のような調節作用が作動するのか、など検討する必要がある。投与によるリンパ球 cAMP への影響をみると増加傾向を認めた。Xanthine 薬静注時¹⁷⁾には、血漿レベルではあるが、変化を認めなかった。この点も Bmax と同じく、長期投与による影響を含めての検討が必要である。

3) Xanthine 薬・ β -stimulant 併用の影響について

健常群に xanthine 薬、 β -stimulant を 7 日間連用させると Bmax は β -stimulant 服用群と、リンパ球 cAMP は xanthine 薬服用群と同様の傾向を示した。Marone ら¹⁹⁾は両剤併用による増強効果を報告しているが、今回の成績では相加・相乗作用は認めなかった。

2. 気管支喘息群

1) 使用薬剤別の検討

(1) リンパ球 β -R

末群リンパ球 β -R の Bmax は、健常群に比べ、低値の傾向を示した。同条件の Bmax について、榊原²⁰⁾は健常群と差を認めなかった、Sano ら⁴⁾は差を認めると報告している。可及的に条件を一定にするために、末群を検査時の発作有無で分けてみると、末群非発作時の Bmax は、健常群に比べ低値の傾向を示した。また末群非発作時の Bmax は発作時に比べ高値の傾向を示した。発作時の Bmax が低値を示すのは、アラキドン酸代謝物の β -R への二次的な影響²¹⁾とも考えられる。また、先に検討したように β -R に影響を及ぼさない x 群の Bmax は健常群、末群に比べ低値の傾向を認め、この群でも非発作群が発作群 Bmax に比べ、高値の傾向を示した。末群、x 群ともに全て軽症であるが、末群に比べ xanthine 薬を必要とする状態であることから、その病態に応じた β -R 機能異常の

存在が示唆された。 β 群の Bmax の低下はすでに述べたように、 β -stimulant による down regulation と考えられた。Steroid は、リンパ球 cAMP 増加反応の増強²²⁾、リンパ球 β -R 数の増加作用²³⁾phospholipase A₂ 阻害作用²⁴⁾ β -R の coupling 障害の阻止作用²⁵⁾などが報告されており、x・ β ・s 群 Bmax が、高値の傾向を示すのは steroid による up regulation と考えられた。今回は、健常群に β -stimulant, steroid の併用を行っていないため、 β -stimulant による down regulation が、steroid 併用により回復するか否かについては明らかではないが、中等症群の x・ β 群、x・ β ・s 群の Bmax を比較すると、steroid は β -stimulant の down regulation を回復させるものの、その効果は弱いと考えられる。

(2) リンパ球および血漿 CN

喘息患者リンパ球および血漿 cAMP について、定まった見解はないが、今回の成績では、末群のリンパ球および血漿 cAMP は、健常群に比べ、有意に低値を示し、健常群、末群ともにリンパ球 Bmax とリンパ球および血漿 cAMP の間に有意の相関がみられた。このことは、喘息の β -R 系の機能低下を疑わせた。しかし、cAMP に関しては大川ら²⁶⁾は、喘息患者リンパ球 phosphodiesterase 活性は健常群に比べ高値を示すと報告しており、分解酵素である phosphodiesterase 活性についてもさらに検討する必要がある。x 群または併用各群のリンパ球および血漿 cAMP は、末群に比べ、高値の傾向を示し、これは、xanthine 薬の長期投与によるものとも考えられる。 β 群のリンパ球および血漿 cAMP は健常群および末群に比しともに低値または低値傾向を示した。これは β -stimulant の連用による Bmax の減少の結果、一連の β -R 系の機能低下が惹起される可能性を示唆するものと思われる。Steroid 併用群リンパ球 cAMP は x・ β 群より高値を示すが、これは、Marone ら¹⁹⁾のいう steroid 単独および steroid と β -stimulant による相互作用による cAMP の増加と考えられた。

(3) リンパ球 AC 活性

末群の AC 活性は β -R の Bmax、リンパ球および血漿 cAMP の成績から低下が推測され

るが、健常群と差を認めなかった。これは喘息患者 phosphodiesterase 活性の亢進による代償作用とも考えられ、リンパ球 cAMP と同様、この酵素を含めての検討が必要と思われる。

Steroid 投与群 AC 活性は、健常群とほぼ同値を示した。これは Davis ら²³⁾が報告している steroid による AC 活性の賦活化のためと思われる。以上、健常群および喘息各群ともに、Bmax と AC 活性の間に有意の相関がみられ、さらに、Bmax とリンパ球および血漿 cAMP との相関性が認められた。しかし、receptor の結合の大きさと生物反応は必ずしも parallel でなく、receptor の 5~6% に agonist が結合した状態で生物学的反応は maximum に達するとの報告があるが、一般に hormone と receptor の反応は質量作用の法則に従うものと考えられ、receptor の減少は hormone 量の増加、すなわち用量作用曲線の右方への shift をもたらし、この余剰受容体 (spare receptor) も生体反応を調節する重要な因子となっている。このことから、喘息患者 β -R 異常は、喘息発症機序の一因として重要と考えられた。

(4) リンパ球 SR

リンパ球 SR Bmax は、steroid 投与群でのみ、低値を示した。これは、down regulation と考えられる。SR と β -R, CN, AC 活性との間には一定の相関を認めなかった。

2) 重症度別の比較検討

重症度別に比較検討する時、薬剤の影響を除去するために同一薬剤群で比較した。すなわち xanthine 薬・ β -stimulant 服用の軽症-中等症群、xanthine 薬・ β -stimulant・steroid 服用の中等症-重症群を比較検討すると、リンパ球 Bmax, リンパ球および血漿 cAMP, AC 活性ともに、重症度の軽い群が高値の傾向を示した。これら同一条件下での相違は、先に述べた一連の β -R 系の機能異常の程度が重症度に反映されているのか、重症度による生体内変化が、 β -R 系に反映されているのか、さらに検討を要すると考えられるが、Brooks ら²⁷⁾は、リンパ球 β -R 数は重症例で低下すると報告している。

3) 病型別の比較検討

病型別に同一薬群を比較検討すると、アトピー型は、x・ β ・s 群を除き、混合型、感染型に比

べ、Bmax, リンパ球および血漿 cAMP が高値の傾向を示した。アトピー型は、I 型アレルギーに基づく生体反応であるが、感染型の場合、喘息発作のメカニズムがアトピー型以上に不明な点が多く、炎症による各種物質の関与も考えなければならず、両群の比較検討に際してはアトピー型と感染型のこれら発症機序の相違による影響も考慮し、検討する必要がある。今回の成績よりアトピー型は、 β -R 系の異常の程度がより少なく、感染型喘息の難治化要因として β -R 系の機能低下が強いことが考えられた。気管支喘息発症機序に関して、 β -blockade 状態が存在するか否かについては、議論のあるところではあるが、今回の実験では、薬物の影響、検査時の発作の影響などをできる限り除去し、比較検討した結果、 β -R 系の異常は、病態により程度の差はあるが、喘息患者に存在することが示唆された。

結 語

健常者 (20例) および喘息 (108例) について β -R, CN, AC 活性, SR を測定した。

1. 健常群のリンパ球 Bmax は 104.4 ± 25.9 fmol/mg prot., Kd は 0.20 ± 0.07 nM であった。リンパ球 cAMP, cGMP は 10.03 ± 3.25 , 0.53 ± 0.38 pmol/ 10^7 cell, 血漿 cAMP, cGMP は 21.0 ± 4.56 , 1.45 ± 1.10 pmol/ml であった。リンパ球 AC 活性は 5.46 ± 1.54 nmol/mg prot./60min., リンパ球 SR Bmax は 23.23 ± 9.29 fmol/mg prot., Kd は 6.87 ± 3.53 nM であった。
2. 喘息群リンパ球 Bmax は、薬剤使用群が健常群に比べ低値の傾向を示し、また健常群、未群ともに未群を除く喘息各群に比べ高値を示した。
3. 喘息群リンパ球および血漿 cAMP はともに同様の変化を示し、これらは未群で健常群より低値を示した。リンパ球 cGMP は、喘息各群ともに健常群より高値を示した。これらのことより、喘息患者では一連の β -R 系の機能低下が示唆された。
4. 重症度別に分け、同一薬剤群間で比較すると Bmax, リンパ球および血漿 cAMP ともに軽症群、中等症群、重症群の順に低

下する傾向を認めた。

5. 病型別に分け, 同一薬剤群間で比較すると β -R, リンパ球 cAMP とともにアトピー型は感染型に比べ有意に高値を示した。

6. 以上のことから, 喘息患者では, 各病態に応じて β -R 系の機能低下が存在することが示唆された。また, 感染型喘息の難治化要因としてアトピー型喘息よりも, β -R 系の機能低下が強い可能性も示唆された。

終りに, 御指導御校閲を得た恩師中島重徳教授に感謝します。また receptor assay, adenylate cyclase 活性測定の御指導をうけた, 本学第1生化学教室大原生子講師に御礼申し上げます。御協力を得た第4内科教室ならびに平池優子, 加藤幸美, 入野かおるの各位に深謝致します。

引用文献

- 1) Szentivanyi, A.: The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J. Allergy*, 42 : 203-232, 1968.
- 2) Lefkowitz, R.J. et al.: Stereospecific [3 H](-)-alprenolol binding sites, β -adrenergic receptors and adenylate cyclase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 60 : 703-709, 1974.
- 3) Aurbach, G.D. et al.: β -adrenergic receptor: stereospecific interaction of iodinated β -blocking agent with high affinity site. *Science*, 186 : 1223-1224, 1974.
- 4) Sano, Y. et al.: Decreased mononuclear cell beta-adrenergic receptors in bronchial asthma: parallel studies of lymphocyte and granulocyte desensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 72 : 495-503, 1983.
- 5) 土井幸雄, 中島重徳: ステロイド受容体と喘息, アレルギー, 34 : 557-558, 1985.
- 6) Minneman, K.P., Molinoff, P.B.: Classification and quantitation of β -adrenergic receptor subtypes. *Biochem. Pharmacol.*, 29 : 1317-1323, 1980.
- 7) Minneman, K.P. et al.: Comparison of beta adrenergic receptor subtypes in mammalian tissues. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 211 : 502-508, 1979.
- 8) Williams, L.T. et al.: Identification of β -adrenergic receptors in human lymphocytes by (-)[3 H]alprenolol binding. *J. Clin. Invest.*, 57 : 149-155, 1976.
- 9) Kariman, K.: β -adrenergic receptor binding in lymphocytes from patients with asthma. *Lung*, 158 : 41-51, 1980.
- 10) Meurs, H. et al.: The beta-adrenergic system and allergic bronchial asthma: changes in lymphocyte beta-adrenergic receptor number and adenylate cyclase activity after an allergen-induced asthmatic attack. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 70 : 272-280, 1982.
- 11) Schocken, D.D., Roth, G.S.: Reduced β -adrenergic receptor concentrations in ageing man. *Nature*, 267 : 856-858, 1977.
- 12) Landmann, R. et al.: High affinity beta-2-adrenergic receptors in mononuclear leucocytes: similar density in young and old normal subjects. *Life. Sci.*, 29 : 1761-1771, 1981.
- 13) Morris, H.G. et al.: Adrenergic desensitization in leukocytes of normal and asthmatic subjects. *J. Cyclic. Nucleotide Res.*, 3 : 439-446, 1977.
- 14) Weber, R.W. et al.: Aerosolized terbutaline in asthmatics: development of subsensitivity with long-term administration. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 70 : 417-422, 1982.
- 15) Conolly, M.E. et al.: Selective subsensitization of beta-adrenergic receptors in central airways of asthmatics and normal subjects during long-term therapy with inhaled salbutamol. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 70 : 423-431, 1982.
- 16) Tashkin, D.P. et al.: Subsensitization of beta-adrenoceptors in airways and lymphocytes of healthy and asthmatic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 125 : 185-193, 1982.
- 17) 山崎公世・他: 気管支喘息の気道狭窄に対するテオフィリン血中濃度とその効果に関する検討, 近大医誌, 9 : 147-153, 1984.
- 18) Higbee, M.D. et al.: Stimulation of endogenous catecholamine release by theophylline: a proposed additional mechanism of action for theophylline effects. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 70 : 377-382, 1982.
- 19) Marone, G. et al.: The role of agonists that activate adenylate cyclase in the control of cAMP metabolism and enzyme release by human polymorphonuclear leukocytes. *J. Immunol.*, 125 : 2277-2283, 1980.
- 20) 榊原博樹: β 刺激薬の連用がヒト末梢血リンパ球のアドレナリン β 受容体に及ぼす影響, 呼吸, 2 : 832-847, 1983.
- 21) Folkerts, G. et al.: 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.
- 22) Lee, T.P. et al.: Effect of beta adrenergic agonist, prostaglandins, and cortisol on lymphocyte levels of cyclic adenosine monophosphate and glycogen: abnormal lymphocytic metabolism in asthma. *J. Allergy*

- Clin. Immunol., 59 : 408-413, 1977.
- 23) Davies, A.O., Lefkowitz, R.J. : Corticosteroid-induced differential regulation of β -adrenergic receptors in circulating human polymorphonuclear leukocytes and mononuclear leukocytes. J. Clin. Endocrinol. Metab., 51 : 599-604, 1980.
- 24) Hirata, F. et al. : A phospholipase A_2 inhibitory protein in rabbit neutrophils induced by glucocorticoids. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77 : 2533-2536, 1980.
- 25) Samuelson, W.M., Davies, A.O. : Hydrocortisone-induced reversal of beta-adrenergic receptor uncoupling. Am. Rev. Respir. Dis., 130 : 1023-1026, 1984.
- 26) 大川健太郎・他 : 気管支喘息における theophyllin 投与のリンパ球 phosphodiesterase 活性値への影響について, 第35回日本アレルギー学会, 34 : 700, 1985.
- 27) Brooks, S.M. et al. : Relationship between numbers of beta adrenergic receptors in lymphocytes and disease severity in asthma. J. Allergy Clin. Immunol., 63 : 401-406, 1979.
- (別刷請求 : 〒589大阪府南河内郡狭山町西山380
近畿大学医学部第4内科学教室
山崎 公世)
(投稿受付 1986年1月22日)