原著

小児気管支喘息における血漿エンドセリン-1 値について ——アラキドン酸代謝産物との関係とともに——

山口 乙丸, 張 家昆, 向後 俊昭
(日本医科大学小児科)

The measurement of plasma endothelin-1 (ET-1) and arachidonic metabolites patients with bronchial asthma.

Otomaru Yamaguchi, Jiakun Fhang, Toshiaki Kogo
Department of pediatrics, Nippon Medical School

Eighty-one patients with bronchial asthma (103 samples) were classified into three groups according to the severity of their asthmatic attacks. Contents of ET-1 and arachidonic metabolites ($\text{PGF}_2\alpha$, 6-keto- $\text{PGF}_1\alpha$ and TXB_2) in plasma from 3 experimental groups were compared with those from 41 healthy individuals.

The severity of asthmatic attacks and the increase in plasma ET-1 values had a significant positive correlation, in spite of the fact that there were some patients with lower ET-1 values of patients without asthmatic attacks were insignificant. On the other hand, particularly in the infantile cases, after having experienced asthmatic attacks and flu-like symptoms some patients without asthmatic attacks at the time of sampling showed elevated ET-1 values.

$\text{PGF}_2\alpha$ and 6-keto- $\text{PGF}_1\alpha$ but not TXB_2 showed significantly increased plasmatic values in patients with attacks when compared with those in patients free from attacks.

The correlation of ET-1 values and arachidonic metabolites was insignificant in patients either with or without asthmatic attacks.

In summary, we have observed the elevated ET-1 values in patients who are suffering asthmatic attacks. However, the plasmic amount of ET-1 and arachidonic metabolites showed insignificant correlation in those patients.

Key word : Bronchial asthma, Endothelin, $\text{PGF}_2\alpha$, 6-keto- $\text{PGF}_1\alpha$, TXB_2

要 旨

41名の健常小児を対照群として、気管支喘息児81例(103検体)を非発作群、小発作群、中発作群に分類し、各群の血漿 ET-1 を測定、各群間における血漿 ET-1 値の比較検討を行った。また各発作群においてアラキドン酸代謝産物($\text{PGF}_2\alpha$, 6-keto- $\text{PGF}_1\alpha$, TXB_2)を測定したものについても同様の比較検討を行い、各発作群での ET-1 との相関の有無についても検討した。大発作群については治療薬剤の影響を考え、

対象から除外した。

血漿 ET-1 値は対照群、非発作群では低値を示し、小発作群、中発作群の順に高値を示す傾向が見られたが、個々の症例でみると発作症例の中には健常小児 ET-1 値を下まわる症例も認められた。健常小児群と喘息児非発作群との間に ET-1 値の有意差は認められなかった。検査採血前旬日以内に喘息発作及び発熱を認めた症例では採血時に発作がなくても ET-1 値は高値を示したのもあった。

アラキドン酸代謝産物である $\text{PGF}_2\alpha$, 6-

keto-PGF₁α, TXB₂についても気管支喘息非発作群, 小発作群, 中発作群の検討を行った。6-keto-PGF₁α では非発作群と発作群の間に有意差が認められた。PGF₂α, TXB₂ では非発作群と発作群の間に有意差は認められなかった。

この研究で, ET-1 とアラキドン酸代謝産物の相関は, ET-1 と PGF₂α, 6-keto-PGF₁α, TXB₂ の間に非発作群, 発作群とも相関を認めなかった。

ET-1 が小児気管支喘息発作時に高値を示すことを明らかにすることができた。しかし気管支喘息発作時における ET-1 とアラキドン酸代謝産物の関連性については, この臨床的な研究からは明らかにしえなかった。

結 言

エンドセリン (以下 ET) は1988年, Yanagisawa ら¹⁾ によって血管内皮細胞の培養上清中より単離された21個のアミノ酸よりなるポリペプチドである。その後, ET には3つのサブタイプが存在する事がわかり, 当初発見されたものは ET-1 (The “classical” endothelin), それ以外のイソペプチドはそれぞれ, ET-2, ET-3 と呼ばれている²⁾。

ET は血管内皮細胞より生成され, 血管平滑筋収縮活性が強力であることより, 血管平滑筋トーンの調節物質としての研究³⁻⁵⁾ がなされてきた。しかし, 近年, 中枢神経⁶⁾, 腎⁷⁾, 肺⁸⁾ などの臓器においての存在の報告も認められている。肺には, ET が多量に存在し, そのほとんどは ET-1 であると言われ, その気道平滑筋収縮活性が強力であることから, 気管支喘息発作における気道収縮の重要なファクターのひとつであると推測されて, これに関しての報告もされるようになった⁹⁻¹¹⁾。

一方, アラキドン酸代謝産物である Prostaglandins は種々の生物活性を有し, 免疫反応の chemical mediators として知られ, そのなかの, unstable prostaglandin (PG) である PGI₂ は PGE₂ とともに気管支平滑筋の弛緩作用を, PBF₂α は収縮作用を有し, 互いの拮抗作用によって気管支平滑筋の緊張の平衡状態を調節していると言われている¹²⁾。また, Thromboxane (以下 TX) A₂ も気道のれん縮および過敏性に

関与すると言われている¹³⁾。

しかし, 現在まで小児の気管支喘息における ET-1 の動態についての文献は渉猟し得た範囲では見だし得ず, 第29回日本小児アレルギー学会における発表を認めるのみである¹⁴⁾。

今回われわれは小児の気管支喘息の非発作時, 発作時の ET-1 を測定し, PG, TX と ET-1 との関連についても検討した。なお, PGI₂ 及び TXA₂ は不安定な物質である事より, それぞれの安定代謝産物である 6-keto-PGF₁α と TXB₂ を測定した。

研究対象および方法

(1)対象

当科呼吸器外来を受診した1歳から31歳までの気管支喘息患者男性58例, 女性23例, 計81例より発作程度によっては同一症例から複数回数の採血検査を含めた103検体を対象とした。なお, 16歳以上の小児科対象外患者が8例含まれているが, 現在も当科で加療している関係で, 対象とした。

対象症例の気管支喘息発作の程度は日本小児アレルギー学会の規準によって分類した¹⁵⁾。

非発作群症例の検体数は36, 小発作群のそれは36, 中発作群のそれは31である。なお, 大発作群については, 発作治療時の副腎皮質ホルモン剤の使用による影響を考慮し, 対象とはしなかった。ET-1, PGF₂α, 6-keto-PGF₁α, TXB₂ を測定した対象群全例は副腎皮質ホルモン剤非使用症例で, また, テオフィリン Round The Clock (RTC)療法, β₂ 刺激剤のレギュラーユース, Disodium Cromoglicate (DSCG), Beclomethasone Dipropionate Inhaler (BDI)吸入療法中のものも除外し, テオフィリン系薬剤, β₂ 刺激剤服用6時間以内のもの, β₂ 刺激剤吸入3時間以内のものは対象から除外した。健常対照群は1歳から18歳までの男児21例21検体, 女児20例20検体の計41例41検体である (Table 1)。

ET-1 との関連をみるために, アラキドン酸代謝産物を同時に測定した検体数は, PGF₂α では非発作群34検体, 小発作群34検体, 中発作群30検体 (Table 2), 6-keto-PGF₁α では非発作群26検体, 小発作群20検体, 中発作群24検体

(Table 3), TXB₂ では非発作群32検体, 小発作群33検体, 中発作群28検体 (Table 4) であった。

ET-1, およびアラキドン酸検査時に於いては対象群, および健常対照群とも, 年長者には本人および保護者, 年少者には保護者に対してその意義を説明し, 同意を得た症例にて測定した。

(2) 方法

1) 血漿エンドセリン-1 の測定

ET-1 値の測定法は肘関節正中皮静脈より可能な限り駆血せずに速やかに採血後, EDTA-2 Na 4.4 mg, トラジロール 150 μ l を添加した冷却スピッツに各々 3 ml ずつ入れ, 氷水中に移し 4°C 3500rpm で10分間低温遠心分離を行い, ET-1 の測定を行うまで -80°C に保存した。血漿 ET-1 濃度は ODS 粒子抽出法を用いて測定

2) 血漿 PGF_{2 α} の測定

PGF_{2 α} は ET-1 と同様な方法で採血, 血漿分離保存後 RIA (DCC 法) にて測定し¹⁷⁾, PGF_{2 α} 濃度を求めた。RIA の測定キッドはクリニカルアッセイズ社の “(3H) Prostaglandin F_{2 α} ” を用いた。

3) 血漿 6-keto-PGF_{1 α} の測定

血漿 6-keto-PGF_{1 α} の測定は PGF_{2 α} と同様の方法で分離保存後, RIA (PEG 法) にて測定した¹⁸⁾。RIA の測定キッドは NEN 社の “¹²⁵I-6-keto-PGF_{1 α} ” を用いた。

4) 血漿 TXB₂ の測定

血漿 TXB₂ の測定は PGF_{2 α} と同様の方法で分離保存後, RIA (PEG 法) にて測定した¹⁸⁾。RIA の測定キッドは第一 RI 社の “トロンボキサン B₂ • ¹²⁵I” を用いた。

なお, ET-1, PG 代謝産物, TXB₂ 測定は同時採血検体にて行った。

5) 統計処理

統計処理に関しては 2 群間の差の検定には Man-whitney 検定を用い, 多群間の検定には Kruskal-wallis の検定を行った。各指標間の相関については 1 次回帰分析を行った。

結 果

1. エンドセリン-1

(1) 健常対照群と, 喘息群における ET-1 値

健常対照群 ET-1 値は 0.85~2.32pg/ml, 平均値は 1.622 $\pm$ 0.406pg/ml であり, 喘息児群における ET-1 値は 1.85~4.76pg/ml, 平均値は 1.879 $\pm$ 0.865pg/ml であった。検定上両者間に有意差を認めなかった (Fig-2)。

(2) 健常対照群と発作の程度別各群の ET-1 値

非発作群 ET-1 値は 0.85~3.50pg/ml, 平均値は 1.514 $\pm$ 0.516pg/ml であり, 小発作群では 0.85~4.76pg/ml, 平均値 1.808 $\pm$ 0.809pg/ml, 中発作群では 0.92~4.72pg/ml, 平均値 2.390 $\pm$ 1.016 であった。ET-1 と喘息重症度との関係を見てみると, 中発作群は対照群に比して有意に高値を示したが ($p < 0.01$), 対照群と非発作群, 小発作群 3 群の間にはともに有意の差は認められなかった。しかし, 非発作群に比し中発作群は有意に ET-1 値は高く ($p < 0.01$), 小発作群と比べても中発作群は小発作群に比して高値を

Fig-1 Method for the measurements of plasma ET-1

した (Fig-1)。

一次抗体はペニンシュラ社製 Rabbit 抗 ET-1 抗体を, また, 二次抗体には栄研化学社製第二抗体抗ウサギ山羊血清 “栄研” を, 標識抗原にはアマシャム社製 ¹²⁵I-Endothelin を用いた。

Fig-2
Measurement of plasma ET-1 values
of asthmatic patients.

示す傾向がみられたが、統計学的に有意差は認められなかった (Fig-3)。

(3)非発作児群のなかで健常対照群 ET-1 平均値 (1.622pg/ml) より高値を呈した14症例14検体についてみると、7例は旬日前に喘息発作、もしくは発熱の既往を認めたが、他の7例は旬日以内の発作の既往は見られなかった (Table 5)。

2. アラキドン酸代謝産物

(1) $\text{PGF}_2\alpha$

非発作群の $\text{PGF}_2\alpha$ は118~534pg/ml, 平均値は 225.9 ± 80.7 pg/mlであり, 小発作群では118~534pg/ml, 平均値は 222.6 ± 66.5 pg/ml, 中発作群では153~380pg/ml, 平均値は 262.3 ± 58.6 pg/mlであった。非発作群と小発作群の間では有意差を認めなかったが, 中発作群は, 非発作群, 小発作群に比して高値を示す傾向がみられたが, 統計学的に有意差は認められなかった (Fig-4)。

(2) 6-keto- $\text{PGF}_1\alpha$

非発作群の 6-keto- $\text{PGF}_1\alpha$ は3.0~26.0pg/ml, 平均値は 10.66 ± 5.85 pg/mlであり, 小発作

Measurement of plasma ET-1 values of asthmatic patients according to the severity of attacks.

ATTACK (-): patients free from attacks

ATTACK (+): mild attacks.

(mild wheeze without dyspnea, occasional retractive breathing)

ATTACK (++) : moderate attacks.

(obvious wheeze with dyspnea, retractive breathing)

Table 1

	N	MEAN	SD	MIN.	MAX.	AGE (MEAN)
Healthy Controls	41	1.622	0.406	0.85	2.32	6Y3M
Attack -	36	1.514	0.516	0.85	3.50	11Y7M
Attack +	36	1.808	0.809	0.85	4.76	11Y1M
Attack ++	31	2.390	1.016	0.92	4.72	11Y6M

群では3.1~39.0pg/ml, 平均値は 8.32 ± 8.38 pg/ml, 中発作群では4.5~53.0pg/ml, 平均値は 15.47 ± 13.31 pg/mlであった。非発作群と小発作群の間では有意差を認めなかった。また, 小発作群に比し, 中発作群は有意に高値を示したが ($p < 0.01$), 非発作群と中発作群では中発作群が高値を示す傾向が見られたが, 統計的には有意差は認められなかった (Fig-5)。

(3) TXB_2

非発作群の TXB_2 は5.6~2000.0pg/ml, 平均値は 156.25 ± 390.96 pg/mlであり, 小発作群では3.6~18000pg/ml, 平均値は 192.90 ± 410.33 pg/ml, 中発作群では7.2~3500pg/ml, 平均値は 304.51 ± 754.11 pg/mlであった。非発作群, 小発作群, 中発作群のいずれの群間においても有意差は認められなかった (Fig-6)。

3. ET-1 とアラキドン酸代謝産物との相関

(1) ET-1 と $\text{PGF}_2\alpha$

ET-1 と $\text{PGF}_2\alpha$ の両者の同時採血測定を行

Measurement of plasma $\text{PGF}_2\alpha$ values of asthmatic patients according to the severity of attacks.

Table 2

	N	MEAN	SD	MIN.	MAX.	AGE (MEAN)
Attack -	34	225.9	80.7	97	388	10Y7M
Attack +	34	222.6	77.5	118	534	11Y1M
Attack ++	30	262.3	58.6	153	380	11Y0M

Measurement of plasma 6-keto- $\text{PGF}_1\alpha$ values of asthmatic patients according to the severity of attacks.

Table 3

	N	MEAN	SD	MIN.	MAX.	AGE (MEAN)
Attack -	26	10.66	5.85	3.0	26.0	10Y7M
Attack +	20	8.32	8.38	3.1	39.0	10Y9M
Attack ++	24	15.47	13.31	4.5	53.0	11Y2M

Table 5 Patients with high plasma ET-1 values in the non attacks of asthma.

	NAME	AGE	SEX	E.T	ATTACK	REMARKS
1	R.K	2	M	3.50	-	mild attacks up to the day before sampling
2	M.Y	2	M	1.54	-	
3	H.S	8	M	1.67	-	hospitalized up to 3 days before sampling
4	K.I	9	M	2.67	-	hospitalized up to 10 days before sampling
5	K.Y	9	M	1.70	-	mild fever (ca. 37° -38°C) form 4 days before sampling
6	Y.K	12	M	1.73	-	free of attacks for 1 month before sampling
7	D.N	12	M	2.12	-	free (ca. 39°C) form 2 days before sampling
8	K.K	14	M	1.63	-	free of attacks for 1 month before sampling
9	Y.O	15	M	2.17	-	free of attacks since 3 years before sampling
10	K.K	16	M	1.79	-	occasional mild attacks since 1 month before sampling
11	T.O	18	M	1.96	-	free of attacks since 2 years before sampling
12	T.H	19	M	1.75	-	free of attacks since 1 month before sampling
13	K.T	22	M	1.79	-	free of attacks since 1 month before sampling
14	T.K	29	M	1.76	-	occasional mild attacks since 1 month before sampling

Measurement of plasma TXB₂ values of asthmatic patients according to the severity of attacks.

Table 4

	N	MEAN	SD	MIN.	MAX.	AGE (MEAN)
Attack -	32	156.25	390.96	5.6	2000.0	10Y5M
Attack +	33	192.90	410.33	3.6	1800.0	11Y2M
Attack ++	28	304.51	754.11	7.2	3500.0	10Y9M

いえた喘息児群98検体では両者間での相関係数は $r=0.203$ ($p<0.05$)であり, 非発作群34検体, 小発作群34検体, および中発作群30検体についてみてもET-1とPGF₂ α 両者間の有意の相関は認められなかった。

(2) ET-1と6-keto-PGF₁ α

ET-1と6-keto-PGF₁ α 両者の同時採血測定を行いえた70検体では, 両者間に有意の相関は認められず, また非発作群26検体, 小発作群20検体, 中発作群24検体についてみてもET-1と6-keto-PGF₁ α 両者間の有意な相関は認められなかった。

(3) ET-1とTXB₂

ET-1とTXB₂両者の同時採血測定を行いえた93検体では, 両者間に有意の相関は認められず, また非発作群32検体, 学発作群33検体, 中発作群28検体についてみてもET-1とTXB₂両者間の有意な相関は認められなかった。

考 察

ET-1は, 当初は血管平滑筋トーンの調節物質として研究されたがその後, 急性腎不全の血液中での上昇の報告¹⁹⁾, 心筋梗塞の急性期の血液中での上昇²⁰⁾, などの報告がある。学児科領域においても川崎病の急性期にETの上昇を認め, 冠動脈拡張病変出現の予知に有用であるとの報告²¹⁾がされている。ETは絶対量としては血管内皮細胞に多量に含まれているが, 気道上皮でも産生され^{22,23)}特に細気管支上皮での産生が多いといわれている²⁴⁾。ETの肺, 気道系における作用は気道平滑筋収縮作用が報告され, そのうち, ET-1には強い平滑筋収縮作用が有り, かつET-1は肥満細胞に作用して化学伝達物質を遊離させ, 間接的にも気道収縮を引き起こすと言われている²⁵⁾。

今回のわれわれの成績から対照群と発作の程度による各群を比較検討すると, ET-1は非発作時に比して, 喘息発作時に, 高値を示していた事より, ET-1は喘息の発作に関連して変動すると考えられた。しかし喘息児症例全検体のET-1平均値は対照値のそれに比し, 高値を示す傾向が認められるものの, 各症例別に検討すると気管支喘息の発作の程度とET-1値は必ずしも発作程度に伴った変化を示すとは限らず, また, 健常対照群の平均値と喘息非発作群のそれとの間にも有意差が認められなかった。これらの事より, ET-1は気管支喘息児において恒常的に高値を示すのではなく, 発作時に異常値を示すと考えられた。これは動物実験における異種蛋白で感作したモルモットに抗原を吸入させ, 気道収縮が起きた時点で遊離ET-1と受容体の結合により肺のET受容体数の減少を認めたとの間告²⁶⁾からも推察しうる。成人例ではあるが, 喘息発作時におけるET-1の上昇の報告は喘息重積状態のための気管内挿管時の気道洗浄液中のET-1値が寛解時の数倍高い値であったとされ²⁷⁾, われわれの成績では血漿ET-1値の上昇であったが, 発作時にET-1値が高値を示すという点では一致しているようである。ETは気道上皮細胞の培養においても遊離され, 気道上皮は気道平滑筋に隣接する組織であるところから, ETの遊離が気道収縮を誘発するとの

推測など, ET-1 が気管支喘息発作における気道収縮と関連を有するとの興味が認められる²⁸⁾。しかし, 気道収縮には, 他のケミカルメディエーターも大きく作用するので, 血漿 ET 値の上昇が気道収縮をおこし, 気管支喘息発作発症の重要な因子であるかに関しては, いまだあきらかではない。しかし, われわれの研他では気管支喘息発作時に ET が高値を示す事は明らかにしえた。一方, われわれの症例において, 非発作群のなかで ET-1 値が健常対照群の平均値より高値を呈した14例のうち, 7例では数日以内の発作の既往は認められなかったことより, ET-1 値の変動は喘息発作以外の誘因によっても変動するであろう事が示唆された。

アラキドン酸は遊離型としては細胞内には存在せず, 細胞膜のリン脂質に貯蔵されている。外界から刺激が加わると phospholipase (PL) A_2 が活性化され, その結果リン脂質にエステル結合したアラキドン酸が細胞内に遊離され, 代謝産物合成に利用される。アラキドン酸を前駆体とする PG は気道においては, 上皮細胞, 肥満細胞, マクロファージ, 白血球などより産生され, ケミカルメディエーター遊離を調節していると言われている²⁹⁾。現在までに明らかにされている PG の気道平滑筋に対する作用としては, PGD_2 , $PGF_2\alpha$ と TXA_2 は収縮作用が, PGE_2 , PGI_2 は弛緩作用があると言われている³⁰⁾。

今回のわれわれの喘息児群における検討においても $PGF_2\alpha$ 及び PGI_2 の代謝産物である 6-keto- $PGF_1\alpha$ では非発作群と発作群とを比較すると発作群が高値を示す傾向がみられたが, 統計学的には有意差は認められなかった。また, TXA_2 の代謝産物である TXB_2 についても非発作群と発作群との間に有意差は認められなかった。これは TXB_2 が血小板から産生遊離しやすい事や sampling の技術的問題³¹⁾, 対照群を設定せず喘息発作時の程度分類別のみの比較による事なども関与すると考えられた。気道平滑筋には多数の ET-1 結合部位が存在し, ET-1 がこれと結合する事によって直接気道平滑筋を収縮させるものであるが, そのほかにアラキドン酸とともに肥満細胞に作用し, 化学伝達物質を遊離させて間接的に気道収縮を引き起こすと

推察されている¹¹⁾。ET-1 の気道平滑筋収縮にはプロスタグランジン類が ET-1 の作用機序に関与していることが予想されたとの報告もあり³²⁾, また, ET-1 が肺において PG の継続的放出をおこしており, ET-1 の喘息惹起作用は直接の気管支平滑筋収縮作用ではなく PG を介しているとも言われている³³⁾。現在まで, 同一症例を対象として ET-1 と PG との関連性についての報告はわれわれが渉猟しえた範囲では見当たらなかった。今回のわれわれの症例についての検討では, ET-1 とアラキドン酸代謝産物の相関は, ET-1 と $PGF_2\alpha$, ET-1 と 6-keto- $PGF_1\alpha$, さらに, ET-1 と TXB_2 間でも両者間に相関を認めなかった。

ET-1 が気道平滑筋収縮に関与するポリペプチドであることから⁹⁾, 臨床的にみて気道収縮をきたす気管支喘息発作に ET-1 が関連を有している事が認められたが, アラキドン酸代謝産物との関連性については明らかにできなかった。

結 語

1) 健常小児41例41検体を対照群として, 気管支喘息患者81例103検体を対象として, 採血時の発作状態によって, 非発作群, 小発作群, 中発作群に分類し, 血漿 ET-1 を測定し, 比較検討を行った。

i) 対照群と全喘息対象群との間に有意差は認められなかった。また, 対照群と喘息非発作群との間にも ET-1 値の有意差は認められなかった。

ii) 喘息発作の程度と血漿 ET-1 値との関係を各発作群別にみると, 発作の重症化につれて血漿 ET-1 値の高値を示す傾向が認められたが, 症例各個別にみると, 中発作群でも健常小児の平均値を下回る症例も認められた。

iii) 非発作群のなかで対照群の ET-1 平均値より高値を示した症例は, 旬日以内に喘息発作, 発熱の既往を有していたものが7例, 他の7例は旬日以内のそれらの既往は明らかではなかった。

2) 気管支喘息の非発作群, 小発作群, 中発作群のアラキドン酸代謝産物である $PGF_2\alpha$, 6-keto- $PGF_1\alpha$ と TXB_2 についての検討を行っ

た。

i) 血漿及び6-keto-PGF₁α値については中発作群は非発作群, 小発作群に比して有意に高値を呈した。

ii) 血漿PGF₂αTXB₂値は非発作群, 小発作群, 中発作群間に有意差は認められなかった。

3) 血漿ET-1値とアラキドン酸代謝産物値との相関について

i) 血漿ET-1値とPGF₂α値, 6-keto-PGF₁α値, TXB₂との間に全喘息対象群, 及び各群間に於いて相関は認めなかった。

4) ET-1が小児気管支喘息発作時に高値を示す事を明らかにすることができたが, 気管支喘息発作時におけるET-1とアラキドン酸代謝産物の関連性については, この臨床的に研究からは明らかにしえなかった。

稿を終えるにあたり, ご校閲を賜りました本学小児科学教室平山恒夫主任教授ならびに本研究を直接ご指導下さいました恩師吉田豊教授に深謝いたします。なお, 御協力をいただいた小川俊一講師および教室の諸兄に感謝いたします。

なお, 本論文の要旨は第26回日本小児呼吸器疾患学会(1993年大阪)にて発表した。

参考文献

- 1) Yanagisawa, m., Kurihara, H., S., Tomobe, Y., Kobayasi, M., Mitsui, Y., Yazaki, Y., Goto, K., Masaki, T.: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332: 411-415, 1988.
- 2) Inoue, A., Yanagisawa, M., Kimura, S., Yosthtisi, K., Goto, K., Masaki, T.: The human endothelin family: Three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 86: 2863, 1989.
- 3) 唐木英明: エンドセリンの血策収縮および弛緩作用の機序. 血管と内皮 vol.2 no.4 389-395, 1992.
- 4) Sato, K., Cori, M., Ozaki, Ohmuro, T., Tsuchiya, T., Sugi, H., Karaki, H.: Myosin phosphorylation-independent cotraction induced by phorbol ester in vascular smooth

muscle *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 261: 497-505, 1992.

- 5) Hori, M., Sati, K., Stake, K., Ozaki, H., Takano-Ohmuro, H., Tsuchiya, T., Sugi, H., Kato, I., Karaki, H.: Receptor agonists induce myosin phosphorylation-dependent and phosphorylation-independent contraction in vascular smooth muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 261: 506-517, 1992.
- 6) Giaid, A., Gibson, S.J., Ibrahim, B.N., Bloom, S.R., Yanagisawa, M., Masaki, T., Varndell, I.M., Polak, J.M.: Endothelin 1, an endothelium-derived peptide, is expressed in neurons of the human spinal cord and dorsal root ganglia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86: 7634, 1989.
- 7) Kosaka, T., Suzuki, H., Matumoto, Itoh, Y., Yasuhara, T., Onda, H., Fujino, M.: Synthesis of the vasoconstrictor peptide endothelin in kidney cell. *FEBS Lett.* 249: 42, 1989.
- 8) Rozengurt, N., Spring, D.R., Polak, J.M.: Localization of endothelin-like immunoreactivity in airway epithelium of rats and mice. *J. Pathol.* 160: 5, 1990.
- 9) 内田義之, 長谷州鎮雄: エンドセリン-1の気道系に及ぼす影響. エンドセリン-最新情報 中外医学社 P.156-159, 1990.
- 10) 野村明広, 長谷川鎮雄: エンドセリンと喘息. 医学のあゆみ 159, 548-550, 1991.
- 11) 市川敬太, 天羽敬祐: エンドセリンと肺循環. 呼と循 40巻1号35-42, 1992.
- 12) 岩本逸夫, 富岡玖夫: 気管収縮とchemical mediators. 治療学 16: 599-605, 1986.
- 13) Svensson, J., Strandberg, K., Turemo, T., Hamberg, M.: ThromboxaneA-2. Effects on airway and vascular smooth muscle. *Prostaglandins* 14, 425-436, 1977.
- 14) 青木孝夫, 山本千尋, 小島崇嗣, 小野厚, 小林陽之助: 小児気管支喘息における血漿エンドセリン-1の動態. 第29回日本小児アレルギー学会. 1992年9月 於・札幌.
- 15) 岩田力, 早川浩: 小児気管支喘息のための資料集. 小児科MOOK56小児気管支喘息の実際 P.228.
- 16) 二口芳樹, 石黒弥生, 渡辺幸彦, 田幡昇: ODS粒子抽出(パッチ法)を用いた血中Endothelin1 (ET-1) および Big Endothelin-1 (Big ET-1) の測定. 第40回日本臨床病理学会 1993年10月 於・広島. 核医学技術に投稿中.
- 17) Jaffe, B.M., Behrman, H.R., Parker, C.W.: Radioimmunoassay Measurement of Prostaglandins E.A. and F in Human Plasma. *J. C1 in Invest.* 52: 389-405, 1973.
- 18) Powell W.S.: Rapid Extraction of

- Exygeneted Metabolite of Arachidonic Acid from Biological Sampls Using Octadecylsilyl Silica. Prostaglandins 20 : 947-957, 1980.
- 19) Tomita, K., Ujiie, K., Nakanishi, T., Tomura, S., Matsuda, O., Ando, K., Shichiri, M., Hirata, H., Murumo, F. : Plasma endothelin levels in patients with acute renal failure. N. Engl. J. Med., 321 : 1127, 1989.
- 20) Salminen, K., Tikkanen, I., Saijonmaa, O., Nieminen, M., Fyhrquist, F., Frick, M. H. : Modulation of Coronary tone in acute myocardial infarction by endothelin. Lancet, 2 : 747, 1989.
- 21) 張家昆, 小川俊一, 平山恒夫 : 川崎病における血漿エンドセリン (ET-1) 濃度の変動について, 日本小児循環器学会雑誌 85 : 631-636, 1993.
- 22) Black, P.N., Gbatei, M.A., Takahashi, K., Watt, D.B., Krausu, T., Dollery, C.T., Bloom, S.R. : Formation of endothelin by cultured airway epithelial cells. FEBS-LETT 255 : 129-132, 1989.
- 23) Mattoli, S., Mazzetti, M., Riva, G., Allegra, L., Fasoli, A. : Specific binding of enothelin on human bronchial smooth muscle cells in culture and secretion of enothelin-like material from bronchial epithelial cells. Am J Respir Cell Mol Biol 3 : 145-151, 1990.
- 24) MacCumber, M., Ross, C., Glaser, B., Snyder, S. : Endotheli : Visualization of mRNAs by in situ hybridization provides evidence for local actiox. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 86 : 7285-7289.
- 25) Utida, Y., Ninomiya, H., Saotome, M., Nomura, A., Ohthuka, M., Yanagisawa, M., Goto, K., Masaki, T., Hasegawa, S. : Endothelin, a novel vasoconstritsr peptide, as potent bronco-constrictor. Eur. J Pharmacol., 154 : 227, 1988.
- 26) Utida, Y., Lee J.Y., Hirata, F. : Dynamic alterations of endothelin receptor in guinea pig lung tissues. Am. Rev Respir. Dis. 143 (Sup-pl.) : A160, 1991.
- 27) Nomura, A., Uchida, Y., Kameyama, M., Saotome, M., Oki, K., Hasegawa, S. : Endothelin and Bronchial Asthma. Lancet, 2 : 747, 1989.
- 28) 野村明広, 内田義之, 二宮浩樹, 早乙女幹朗, 長谷川鎮雄 : endothelin とアレルギー反応, 臨床免疫 22(5)666-761, 1990.
- 29) 岩本逸夫, 富岡玖夫 : プロスタグランディン b)呼吸器. 治療学 21 : 737-740.
- 30) 岩本逸夫 : 喘息発作発現のメカニズム, トロンボキサン A₂ と気管支喘息, メディカルトリビューン 24-29.
- 31) 福田豊 : 小児気管支喘息における血漿 Prostaglandin および Thromboxane 値について, アレルギー 34(2)110-121, 1985.
- 32) Maggi, C.A., Patacchini, R., Giuliani, S., Meri, A. : Potent contractile effect of endothelin in isolated guinea pig air ways. Enr J Pharmacol 160 : 179-182, 1989.
- 33) Nucci, G.D., Thomas, R., D'Oreeans-Juste, P., Antunes, E., Walder, C. : Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endotheliumderived relaxing factor. Prc Natl Acad Sci 85 : 9797-9800, 1988.