

原著

## 気管支喘息発作時および回復期における neutrophil elastase およびアラキドン酸代謝産物の寄与

田中裕士<sup>1)</sup>, 大芦研輔<sup>1, 2)</sup>, 西海豊寛<sup>1)</sup>, 鈴木一彦<sup>1)</sup>,  
藤井 偉<sup>1)</sup>, 田中康正<sup>1)</sup>, 田中宣之<sup>1)</sup>, 中津川宗秀<sup>1)</sup>, 阿部庄作<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 札幌医科大学医学部内科学第三講座 (主任 阿部庄作 教授)

<sup>2)</sup> 手稲溪仁会病院呼吸器科

### Contribution of Neutrophil Elastase and Arachidonic Acid Metabolites during Exacerbation and Recovery Phase in Bronchial Asthma

Hiroshi TANAKA<sup>1)</sup>, Kensuke OHASHI<sup>1, 2)</sup>, Toyohiro SAIKAI<sup>1)</sup>, Kazuhiko SUZUKI<sup>1)</sup>, Masaru FUJII<sup>1)</sup>,  
Yasumasa TANAKA<sup>1)</sup>, Nobuyuki TANAKA<sup>1)</sup>, Munehide NAKATSUGAWA<sup>1)</sup>, Shosaku ABE<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Internal Medicine (III), Sapporo Medical University School of Medicine (Professor  
and Chairman: Shosaku ABE)

<sup>2)</sup> Respiratory Medicine, Teine Keijinkai Hospital

#### ABSTRACT

We investigated the molecular pathogenesis of bronchial asthma focusing on the contribution of neutrophil elastase (NE) and arachidonic acid metabolites to asthma exacerbations and their recovery phase. Serum eosinophil cationic protein (ECP), plasma NE levels, and urinary leukotriene E<sub>4</sub> (LTE<sub>4</sub>) concentrations significantly increased during exacerbations (n=118) as compared with the stable state (n=48). Serum soluble interleukin-2-receptor, and thromboxane A<sub>2</sub> and prostaglandin I<sub>2</sub> urinary metabolites were unchanged. Within the exacerbation group, plasma NE levels in a severe group (n=12) were significantly higher (p < 0.05) than those in a moderate group (n=42), which in turn, were significantly higher (p < 0.01) than those in a mild group (n=64). Urinary LTE<sub>4</sub> levels in the severe group were significantly elevated (p < 0.05) compared to the mild group, but no difference existed between the moderate and mild groups. Seven days of steroid therapy inhibited the rises in serum ECP and urinary LTE<sub>4</sub> but not that of NE. Plasma NE might be one of the good markers of asthma exacerbation severity which is not inhibited by current steroid therapy. NE inhibitor might be an effective therapy for moderate to severe acute asthma exacerbations when they are associated with high levels of plasma NE.

(Received January 4, 2005 and accepted February 28, 2005)

**Key words:** Bronchial asthma, Neutrophil elastase, Interleukin-2-receptor, Leukotriene, Thromboxane

## 1 緒 言

気管支喘息は可逆性の気流制限, 気道炎症, 気道過敏性の亢進によって特徴づけられている。アラキドン酸代謝産物やヒスタミンなど低分子量炎症性メディエーターは, 気管支平滑筋の収縮, 血管透過性の亢進, 気道分泌亢進など気管支喘息の病態発症に大きく関与している。核膜のアラキドン酸の cyclooxygenase 代謝産物である thromboxane

(TX) A<sub>2</sub> は, 気管支の収縮および過敏性の亢進に関与し, 同酵素代謝産物系の一つで気管支平滑筋弛緩作用を有する prostaglandin (PG) I<sub>2</sub> は PGE<sub>2</sub> とともに, 平滑筋の収縮を制御していると考えられている。また, TXB<sub>2</sub> および PGI<sub>2</sub> は体内で代謝され, それぞれ安定物質として 11-dehydro-TXB<sub>2</sub> および 2,3-dinor-6-keto-PGF<sub>1</sub>α として尿中に排出される。一方, 5-lipoxygenase 系の代謝産物の代表である leukotriene (LT) は histamine の 1000 倍以上の気管支収

縮作用を有し, 核膜周囲の細胞質で 5-lipoxygenase, LTC<sub>4</sub> synthase により核膜のアラキドン酸から LTC<sub>4</sub> に合成され, この時点で細胞膜を通過して細胞質外に出て LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> へと代謝され, その一部が LTE<sub>4</sub> となり尿中に排出される。

一般に, 気管支喘息の気道炎症は好酸球を主体とした炎症細胞浸潤と理解されてきたが, 好中球が喘息患者の病態に大きく関与しているという報告もある<sup>1, 2)</sup>。Turner et al<sup>3)</sup> は, 軽度発作時の喘息患者 34 例中, 16 例には好酸球の増加が認められず, 好中球が増加している場合のあることを報告している。Sur et al<sup>4)</sup> は, 喘息重症発作死亡例の気道組織に浸潤している細胞を検討した結果, 発作後 1 時間以内に死亡した症例では気管支腔内に好中球が, 2 時間半以降に死亡した症例では気管支腔内に好酸球が主体であったと報告している。最近では, 好中球の気道リモデリングへの関与を示唆する報告もある<sup>5, 6)</sup>。Neutrophil elastase (NE) は, 好中球から放出される基質特異性の低い蛋白分解酵素であり, 急性肺障害の気管支肺胞洗浄液中では著明に増加しているが, 喘息発作時における NE の変動についての検討はまだ少なく近年増加してきている<sup>7-9)</sup>。

本研究では, 気管支喘息発作時およびその治療経過 (回復期) における好酸球の活性化マーカーである血中 eosinophil cationic protein (ECP) 値, 好中球のマーカーである血中 NE, および T 細胞のマーカーである血中 soluble interleukin-2 receptor (sIL2R) を測定し, さらに同時にアラキドン酸代謝産物の尿中安定代謝産物である LTE<sub>4</sub>, 11-dehydro-TXB<sub>2</sub>, 2,3-dinor-6-keto-PGF<sub>1</sub>α を測定し, それらの物質の喘息病態への寄与について検討する。

## 2 対象・方法

### 2・1 対象

1995 年 4 月から 2000 年 3 月まで, 札幌医科大学附属病院第三内科および北海道旅客鉄道株式会社 札幌鉄道病院呼吸器科へ外来通院中の成人喘息で, 喘息発作により午前中に定期外受診した成人喘息 135 名 (男性 57 名, 女性 78 名) および年齢のマッチングしている安定期成人喘息 48 名 (男性 20 名, 女性 28 名) を登録した (Table 1)。また, 今回の検討では, アスピリン喘息は除外し, また, 発作時に, 37.5 °C 以上の発熱, 膿性痰などの細菌感染を合併した症例も除外した。種々のパラメーターに影響を及ぼす経口ステロイド剤を受診 24 時間以内に使用していた 19 例を除外し, 発作時 118 例, 安定期 48 例, 計 166 例を対象として, 呼吸機能, 採血 (血清, 血漿), 採尿を治療前に行った。その患者背景を表 1 に示す。喘息の診断は, American Thoracic Society (ATS) の診断基準<sup>10)</sup> に従った。喘息の長期管理における重症度および発作の重症度は, 1995 年米国 National Institute of Health (NIH) の Global Initiative for Asthma (GINA) ガイドライン<sup>11)</sup> の基準に従った。アトピーの有無は 12 種類 (ヤケヒョウヒダニ, コナヒョウヒダニ, スギ, しらかば, ブタクサ, カモガヤ, ヨモギ, ギョウギシバ, 犬フケ, ねこフケ, カンジダ, アルリナリア) の特異的 IgE 中, 1 つ以上陽性であった場合を陽性と判定した。測定は市販のキットであるファディアトープ (日立化成, 東京) を用いた。各患者からは, 事前にインフォームドコンセントを得, 書面で同意を得た。

118 例の喘息発作重症度<sup>11)</sup> の内訳は, 軽症 64 例, 中等

Table 1 Baseline characteristics of asthmatic patients

	Stable	Exacerbation	Mean ± S.E.
Asthmatic state			p
Number	48	118	
Gender; F/M	28/20	77/41	NS
Age; years ± SE	55 ± 4	55 ± 3	NS
Duration of asthma; years ± SE	10 ± 2	11 ± 2	NS
FEV1; ml	2093 ± 126	2200 ± 96	NS
FEV1 predicted; %	80.8 ± 5.3	81.8 ± 2.3	NS
PEFR; L/min	389 ± 22	401 ± 13	NS
Baseline severity of asthma*			
Mild	24	60	
Moderate	22	52	NS
Severe	2	6	
Treatment			
Inhaled corticosteroid; yes/no	42/6	103/15	NS
Inhaled β <sub>2</sub> agonist; yes/no	41/7	109/9	NS
Leukotriene antagonist; yes/no	15/33	34/84	NS
Theophylline; yes/no	34/14	83/35	NS

\*Severity of asthma is defined by GINA guideline (1995)<sup>11)</sup>

症 42 例, 重症 12 例であり, 全例回復した. 喘息発作 118 例中, 中等度症 4 例, 重症 12 例の合計 16 例は治療のために 7 日以上入院した. 喘息発作で入院を必要とした例には, 治療前 (1 日目) に末梢血白血球, 呼吸機能, 尿中, 血中の各種メディエーターを, 治療後 2, 3, 5, 7 日目に呼吸機能, 尿中, 血中の各種メディエーターを測定した.

## 2・2 方法

### 2・2・1 呼吸機能

Peak expiratory flow rate (PEFR) 値は, 携帯型の簡易呼吸機能測定器であるピークマン 8 (チエストエム・アイ株式会社, 東京) を用いて座位で 3 回測定を行い, それらの最良値をもって値とした. PEFR には日内変動があるため朝 9 時~12 時の間に測定したものをを用いた.

### 2・2・2 末梢血のパラメーター

末梢血の血清と EDTA-2Na 添加の容器で採集した血漿をサンプルとした. 血清中 ECP および solubleIL2R は, それぞれ市販のキットである ECP RIA kit (Pharmacia Diagnostica, Uppsala, Sweden), Cellfree IL-2 receptor bead assay kit (ENDOGEN, Woburn, MA, USA) で, 血漿中 NE は PMN elastase (Merck, Darmstadt, Germany) を用いてマニュアルに従って測定し, それぞれ 2 回ずつ測定し, その平均値をもって値とした. それぞれのキットの検出限界と基準値は, ECP では 2ng/ml, 15ng/ml 以下, solubleIL2R は 85U/ml, 500U/ml 以下, NE は 20 $\mu$ g/ml, 150 $\mu$ g/ml 以下である.

### 2・2・3 尿中のパラメーター

尿 30ml を採集して, 10ml を LTE<sub>4</sub> 測定用に分注し, 除蛋白を目的に 1ml の尿に対して 4ml の溶液 (エチルアセテートとメタノールを 2 : 1 で混合) を入れ測定まで -70 °C で凍結保存した. また, 20ml の尿を 11-dehydro-TXB<sub>2</sub>, 2,3-dinor-6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  測定用にインドメサシンを加えてアラキドン酸代謝を抑制しながら測定まで -70 °C に保存した. 測定は, われわれの既報の方法<sup>12, 13)</sup>に従った. すなわち, LTE<sub>4</sub> は reverse phase-high pressure liquid chromatography 後に市販の radioimmunoassay (RIA) キットである peptydil leukotriene [<sup>3</sup>H] RIA kit (Dupont New

England nuclear Research, Boston, MA, USA) を用いて測定した. <sup>3</sup>H-LTE<sub>4</sub> を用いた回収率は 50-65 % であった. 11-dehydro-TXB<sub>2</sub>, 2,3-dinor-6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  の測定も既報<sup>12, 13)</sup>に従って, 除蛋白, 除脂質後にシリカのミニカラムである BOND ELUT SI (Varian, Harbor City, CA, USA) によってフラクションに分け, それぞれ 11-dehydro TXB<sub>2</sub> [<sup>125</sup>I] RIA kit (New England Nuclear, Boston, MA, USA) と 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  [<sup>125</sup>I] assay system (Amersham International, Little Chalfont, UK) の市販のキットを用いて測定した. トリチウム体を用いた回収率は 11-dehydro-TXB<sub>2</sub> で 61.5 %, 2,3-dinor-6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  で 67.4 % であった. すべての値は 2 度測定しその平均値を用い, 尿中の creatinine 値で補正した. 測定限界は LTE<sub>4</sub> で 50pg/ml, 11-dehydro-TXB<sub>2</sub> で 100pg/ml, 2,3-dinor-6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  で 50pg/ml である.

## 2・3 統計

すべてのデータは, 平均値 $\pm$ 平均誤差で表し, 患者背景は unpaired t-test, chi-square test, Mann-Whitney U test を用いた. また, 安定期と発作期の各種パラメーターは Kruskal-Wallis test を行い Mann-Whitney U test で群間比較を行った. 治療に寄る各種パラメーターの経時的変化は analysis of variance (ANOVA) と post-hoc test は Scheffe's test を用いた. 相関は Spearman rank correlation を用いた.  $p < 0.05$  を統計学的に有意と判定した.

## 3 結果

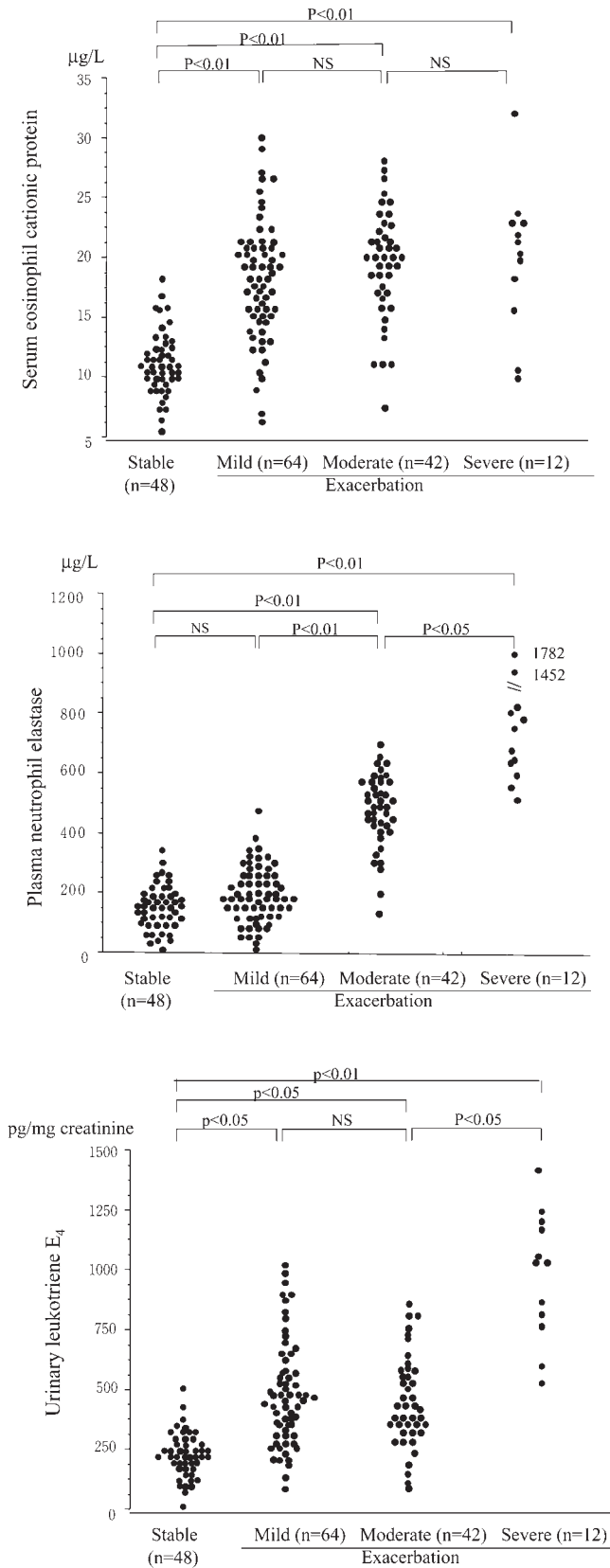
治療は methylprednisolone (1~2mg/kg/day) を点滴で投与し, PEFR 値が予測値の 80 % 以上に回復した後に methyl-prednisolone を減量し, 少なくとも 7 日目までは治療を継続した. 吸入気管支拡張剤である salbutamol (5~20 $\mu$ g/kg/day) および theophyllin の静脈内点滴 (400~600mg/day) を連日試行した. また喘息発作改善後 2 カ月以上経過した寛解期にも尿および血液の測定を行った.

### 3・1 喘息発作時の各種パラメーター値

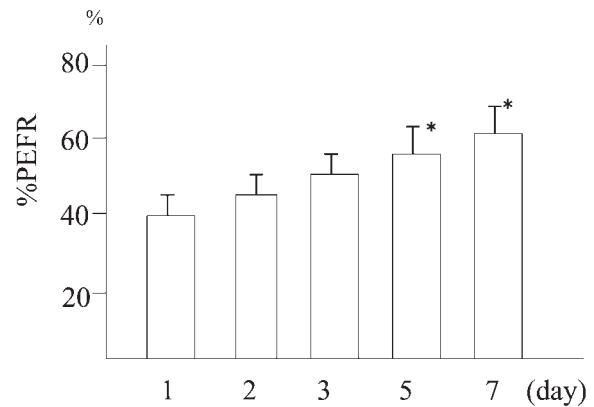
末梢血好中球数は, 安定期と発作期では差は認められな

**Table 2** Comparison between stable and exacerbation (before treatment)

	Stable	Exacerbation	Mean $\pm$ S.E.
Asthmatic state			p
Number	48	118	
Peripheral blood neutrophil; / $\mu$ l	6920 $\pm$ 43	6434 $\pm$ 17	NS
Serum eosinophil cationic protein (ng/L)	11.0 $\pm$ 1.2	18.3 $\pm$ 0.5	<0.01
Serum soluble interleukin 2 receptor (U/ml)	510 $\pm$ 25	624 $\pm$ 41	NS
Plasma neutrophil elastase ( $\mu$ g/L)	142 $\pm$ 10.5	382 $\pm$ 26	<0.01
Urinary leukotriene E <sub>4</sub> (pg/mg creatinine)	235 $\pm$ 11	513 $\pm$ 24	<0.01
Urinary 11-dehydro thoronboxane B <sub>2</sub> (pg/mg creatinine)	998 $\pm$ 63	1031 $\pm$ 23	NS
2,3-dinor-6-keto-prostaglandin F <sub>1<math>\alpha</math></sub> (pg/mg creatinine)	360 $\pm$ 32	363 $\pm$ 17	NS



**Fig. 1** Serum eosinophil cationic protein levels (A), plasma neutrophil elastase values (B), and urinary leukotriene E<sub>4</sub> concentrations (C) in asthmatic patients with stable (n=48), mild exacerbation (n=64), moderate exacerbation (n=42), and severe exacerbation (n=12).



**Fig. 2** Serial changes in predicted peak expiratory flow rate (%PEFR) before treatment (day 1), and 2, 3, 5, and 7 days after steroid treatment in patients with moderate and severe asthma exacerbation (n=16). All values represent mean ± S.E. \*: p < 0.05 vs day 1

かった (Table 2). 血清 ECP 値は, 安定期 48 例と比較して, 発作期 116 例では有意に ( $p < 0.01$ ) 上昇していたが (Table 2), 発作期の中で軽症, 中等症, 重症の間には差はなかった (Fig. 1-A). 血清中の sIL2R 値は安定期と発作期の間でも, 各重症度間でも差はなかった (Table 2). 血漿中 NE 値は安定期と発作期全体の間で有意差 ( $p < 0.01$ ) が認められた (Table 2). しかし, 安定期と軽症発作群の間では差がなく, 中等症群および重症群とは差があり, さらに中等症群と重症群との間にも差があった (Fig. 1-B). 尿中 LTE<sub>4</sub> 値は安定期と比較して, 発作期全体では有意に ( $p < 0.01$ ) 上昇していたが (Table 2), 発作期の中で軽症, 中等症, 重症の間には差はなかった (Fig. 1-C). 尿中 11-dehydro-TXB<sub>2</sub> 値および 2,3-dinor-6-keto-PGF<sub>1</sub>α 値はともに, 安定期と発作期全体の間でも, 各重症度間でも差はなかった (Table 2).

### 3・1・1 呼吸機能の治療経過

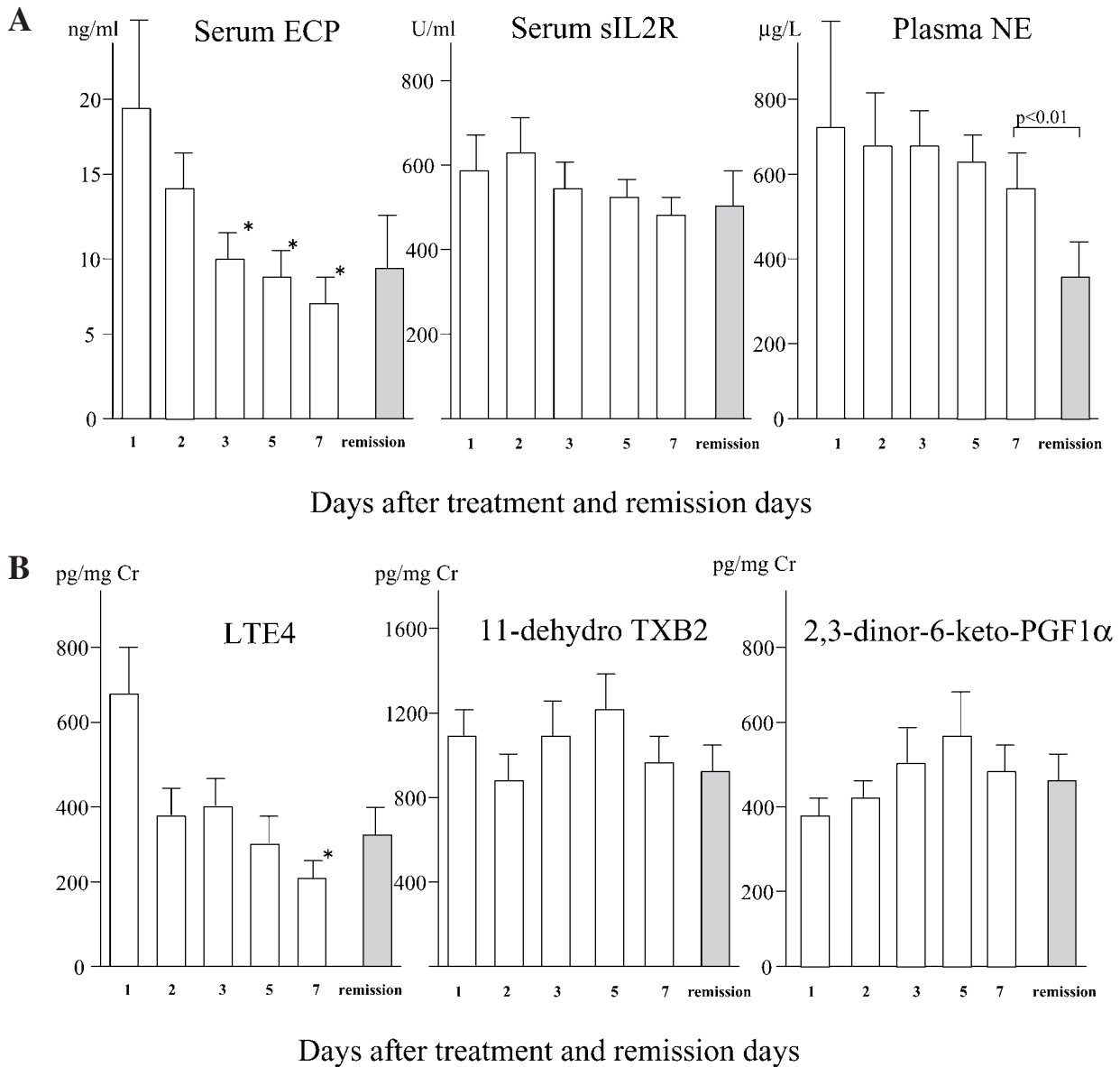
喘息発作のため 7 日以上治療を目的に入院を必要とした 16 例 (中等症 4 例, 重症 12 例) の治療経過 (回復期) では, 個人の予測値に対する PEFR 値 (%PEFR) は, 治療経過で徐々に回復し, 治療前 (1 日目) と比較して 5 日および 7 日目で有意に改善した (Fig. 2).

### 3・1・2 血清中 ECP, sIL2R, 血漿中 NE 値の治療経過

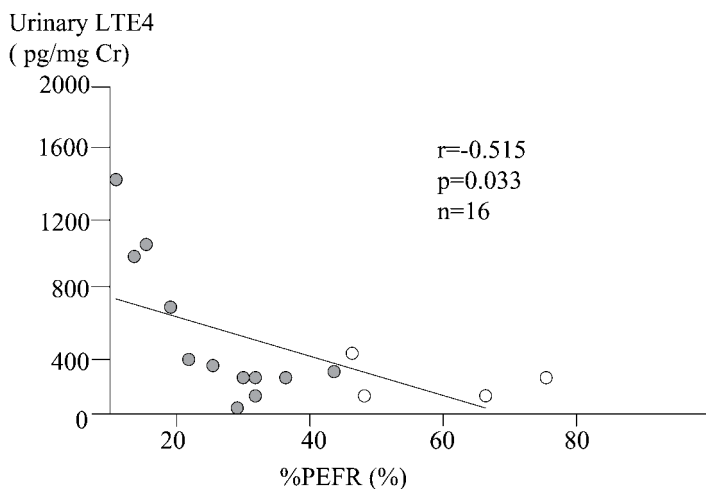
血清中 ECP 値は 7 日間の経過中, 3 日目から有意に低下したが, 血清中 sIL2R 値および血漿中 NE 値は低下しなかった (Fig. 3-A). また, それぞれの 7 日目の値 (回復期) と発作期から 3 カ月以上経過した寛解期とを比較して差は見られなかった (Fig. 3-A).

### 3・1・3 尿中アラキドン酸代謝産物の治療経過

尿中 LTE<sub>4</sub> 値は治療前 (1 日目) と比較して 7 日目で有意に低下したが (Fig. 3-B), 11-dehydro-TXB<sub>2</sub> 値および



**Fig. 3** Serial changes in various mediators before treatment (day 1), and 2, 3, 5, and 7 days after steroid treatment in patients with moderate and severe asthma exacerbation (n=16). A: serum eosinophil cationic protein and soluble interleukin 2 receptor, and plasma neutrophil elastase, B: urinary LTE<sub>4</sub>, 11-dehydro thromboxane B<sub>2</sub>, and 2,3-dinor-6-keto-prostaglandin F<sub>1</sub>α. All values represent mean ± S.E. \*: p < 0.05 vs day 1



**Fig. 4** Correlation between predicted peak expiratory flow rate (%PEFR) and urinary leukotriene E<sub>4</sub> on the day before steroid treatment in patients with moderate (open circle) and severe (closed circle) asthma exacerbation (n=16).



2,3-dinor-6-keto-PGF<sub>1</sub>α 値は7日間の変動では有意な変動はなかった。また、それぞれの7日目(回復期)と寛解期の値とを比較して差は見られなかった (Fig. 3-B)。

### 3・2 呼吸機能との相関

治療前(1日目)のPEFR値の予測値に対する値(%PEF)と尿中LTE<sub>4</sub>との間に $r = -0.05$ ,  $p = 0.033$ の中等度の有意な相関が認められたが (Fig. 4), %PEF値とその他のパラメーターとは相関がなかった。

## 4 考 察

本研究では、発作期の血清中ECP値、血漿中NE値および尿中LTE<sub>4</sub>値は、安定期と比較して有意に上昇していた。7日間のステロイド治療により(回復期)、発作は消失し、PEFRはこの期間中に有意に上昇し、発作期に高値を示したECP、LTE<sub>4</sub>の値は有意に減少し、NEは減少する傾向を示した。これらの結果は喘息発作時には、好酸球、好中球からの顆粒蛋白、蛋白分解酵素および種々の炎症細胞から産生されるロイコトリエンが大きく関与していることが再認識された。回復期における血清中ECP値および尿中LTE<sub>4</sub>値の減少についてはOosaki et al<sup>14)</sup>が既に報告しているのと同様の結果であり、本研究に用いた対象と治療は検討するに妥当であったと考えられる。治療前のPEFR値と唯一相関したのは尿中LTE<sub>4</sub>値のみであったことから、LTの強力な気道平滑筋収縮によって喘息発作時の気流閉塞の程度が規定されていることが示された。また、尿中LTE<sub>4</sub>は、抗原曝露後の遅発型過敏反応時に有意に増加しており、アラキドン酸代謝経路の5-lipoxygenase抑制薬によって尿中の量は減少するが<sup>15)</sup>、吸入ステロイド薬などの抗炎症治療では変化しないことが報告されている<sup>16)</sup>。これまでにステロイド薬が直接炎症細胞に作用してロイコトリエン産生を抑制するとの報告はなく、われわれの結果でもLTE<sub>4</sub>は7日目になって初めて有意な抑制が見られた。この抑制機序はステロイドによる炎症細胞の浸潤抑制作用によって、気管支粘膜下への細胞が減少したことによるLT産生細胞の減少による二次的なものであったことが推測される。それに対して血清中ECP値は治療3日目で速やかに低下していることから、LTと比較してステロイドの作用機序の差が異なることが示された。また、治療最終日の値と寛解期の値を比較したところ、血清中ECP、sIL2R値および尿中LTE<sub>4</sub>、11-dehydro-TXB<sub>2</sub>、2,3-dinor-6-keto-PGF<sub>1</sub>α値には有意な差はなく、ほぼ寛解期のレベルまで回復していた。これらの値からは7日間のステロイド治療は充分であったかに見えた。しかし、血漿中NEのみは7日間の治療では寛解期のレベルまで下がらなかった。臨床では、軽症の喘息発作治療に難渋することはほとんどないが、中等度～重症では1週間の治療によっても、時に喘鳴が消失しない例が散見され、そのような症例では、好酸球主体の炎症はステロイド治療抑制されるが、NEをはじめとするステロイド

に反応しづらい気道炎症が残存することが推測された。

血漿中NE値は喘息発作期の軽症では安定期と比較して上昇しておらず、中等度～重症喘息発作で有意に上昇していた。このことは、喘息発作時に好中球が関与し、特に喘息発作の重症度に関与している可能性を示唆している。Lamblin et al<sup>7)</sup>は、軽症喘息患者の重積発作時初期の気管支肺胞洗浄液中で、好中球のケモカインであるIL-8、好中球数、NE値の増加を報告しており、Jatakanon et al<sup>9)</sup>は、重症喘息患者の誘発喀痰を検討し、健常者と比較して喀痰中のIL-8、好中球数、myeloperoxidase値が高値であったと報告している。一般に、好中球は細胞質内の顆粒中に、脂質メディエーターであるLTB<sub>4</sub>、サイトカイン、ケモカインであるIL-8、腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor α: TNF-α)、プロテアーゼであるNE、matrix metalloproteinase-9(MMP-9)などを含んでいる。NEの作用として血管内皮細胞のアポトーシスや血管透過性亢進作用があり<sup>5)</sup>、喘息発作時の気道浮腫に関与している可能性が示唆された。一方、今回の検討では7日間のステロイドの治療にも関わらず、血漿中のNE値は抑制されなかった。しかし、本研究では気道局所でのNEの活性について検討できなかったため、残存したNEがどの程度活性を持っていたかは不明であり、これは今後追加検討すべき事項と考えられた。Fujimoto et al<sup>17)</sup>は、喘息モデル(ヒツジのアスカリス抗原誘発気道抵抗増加モデル)を用いた実験で、NE阻害薬(ONO-5046)が抗原投与30分前から8時間後まで持続投与した場合、有効であったと報告している。われわれの結果からは、中等症～重症の気管支喘息発作期では血漿NE値が上昇していたことから、発作時に血漿NE値が高い症例には、NE阻害薬の持続投与が有効で治療期間を短縮させることに寄与できるものと推測され、今後臨床例での検討が期待される。

一方、PGE<sub>2</sub>は気管支平滑筋弛緩作用を有し、気道・肺組織から遊離され、PGE<sub>2</sub>とともに気管支平滑筋に対して防御的に作用し<sup>18, 19)</sup>、抗炎症作用も存在する<sup>20)</sup>。今回の結果では発作時には尿中2,3-dinor-6-keto-PGF<sub>1</sub>αは上昇していなかった。Wenzel et al<sup>21)</sup>は、気管支喘息患者に抗原を吸入させ、その後の気管支肺胞洗浄液(BALF)でPGE<sub>2</sub>の上昇はなかったと報告しており、我々の結果と同様であった。今回の結果ではステロイド治療によってLTE<sub>4</sub>は経過で減少したにもかかわらず、ステロイド投与によっても2,3-dinor-6-keto-PGF<sub>1</sub>αは減少しなかった。その解釈の一つとして喘息発作のステロイド治療によって気管支収縮作用のあるLTsは減少し、気管支拡張作用および抗炎症作用のあるPGE<sub>2</sub>は相対的に増加して、発作を終息させる方向に生体が反応しているものと考えられた。今回のPGE<sub>2</sub>はステロイド薬投与により抑制されなかったことから、PGE<sub>2</sub>は喘息発作からの回復期に重要な分子の一つであることが示唆された。

TXA<sub>2</sub>は気管支平滑筋収縮活性を有し、気道過敏性の亢進に関与しているとされている<sup>22, 23)</sup>。また、Taylor et al<sup>24)</sup>

は、重症喘息発作およびアレルギー吸入後でTXA<sub>2</sub>の産生が上昇したと報告している。しかし、今回の検討では、尿中11-dehydro-TXB<sub>2</sub>は喘息発作では上昇しなかった。一方、Suzuki et al<sup>25)</sup>は、尿中LTE<sub>4</sub>は健常者と比較して喘息患者で有意に上昇していたが、尿中11-dehydro-TXB<sub>2</sub>には有意な差は認められなかったと報告している。われわれは吸入ステロイド未使用の夜間喘息患者に、吸入ステロイド薬のフルチカゾンドライパウダー800 $\mu$ g/日を2週間投与したところ、PEFR値の早朝低下は改善したが、尿中11-dehydro-TXB<sub>2</sub>値はこの治療では低下せず、また日内変動も変化しなかった<sup>26)</sup>。以上のことから喘息発作におけるTXA<sub>2</sub>の関与は少なく、またステロイド剤によって産生抑制されにくいものと考えられた。

## 5 まとめ

本研究では気管支喘息発作期および回復期における顆粒球エラスターゼ (NE) とアラキドン酸代謝産物の寄与を検討した。発作期の血清中 eosinophil cationic protein (ECP) 値、血漿中 NE 値および尿中ロイコトリエン E<sub>4</sub> (LTE<sub>4</sub>) 値は、安定期と比較して有意に上昇していた。発作期の重症度を最もよく反映していたのは血漿中 NE 値であり、尿中 LTE<sub>4</sub> 値は重症群でのみ著明に上昇していた。以上から、これまで喘息発作では好酸球性炎症のみがクローズアップされていたが、好中球性炎症反応が喘息発作の重症度を規定している可能性を初めて示し、7日間のステロイド治療期間 (回復期) では NE 値は抑制されなかったことから、NE 値が高値を示す中等症～重症喘息発作症時に、NE 阻害薬の治療薬が有効である可能性が示唆された。

## 謝辞

今回の研究に際して、ご協力いただきました北海道旅客鉄道株式会社札幌鉄道病院呼吸器科 (現: 大道内科呼吸器科クリニック) の大道光秀先生、および札幌医大医学部内科学第三講座の諸先生に深謝いたします。

## 参考文献

- 1 Smith DL, Deshazo RD. Bronchoalveolar lavage in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 523-532.
- 2 Monteseirin J, Bonilla I, Camacho MJ, Chacon P, Vega A, Chaparro A, Conde J, Sobrino F. Specific allergens enhance elastase release in stimulated neutrophils from asthmatic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 131: 174-181.
- 3 Turner MO, Hussack P, Sears MR, Dolovich J, Hargreave FE. Exacerbations of asthma without sputum eosinophilia. *Thorax* 1995; 50: 1057-1061.
- 4 Sur S, Crotty TB, Kephart GM, Hyma BA, Colby TV, Reed CE, Hunt LW, Gleich GJ. Sudden-onset fatal asthma. A distinct clinical entity with few eosinophils in the airway submucosa? *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 713-719.
- 5 Sampson AP. The role of eosinophils and neutrophils in inflammation. *Clin Exp Allergy* 2000; 30 (Suppl 1): s22-s27.
- 6 Huang CD, Chen HH, Wang CH, Chou CL, Lin SM, Lin HC, Kuo HP. Human neutrophil-derived elastase induces airway smooth muscle cell proliferation. *Life Sci* 2004; 74: 2479-2492.
- 7 Lamblin C, Gosset P, Tillie-Leblond I, Saulnier F, Marquette CH, Wallaert B, Tonnel AB. Bronchial neutrophilia in patients with noninfectious status asthmatics. *Am Repir Crit Care Med* 1998; 157: 394-402.
- 8 Norzila MZ, Fakes K, Henry RL, Simpson J, Gibson PG. Interleukin-8 secretion and neutrophil recruitment accompanies induced sputum eosinophil activation in children with acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 769-774.
- 9 Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophil inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1532-1539.
- 10 American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 225-244.
- 11 National Heart Lung and Blood Institute. Global Initiative for asthma: global strategy for asthma management and prevention; NHLBI/WHO workshop report. Bethesda MD: NIH 1995; publication No 95-3659, p.77-102.
- 12 Tanaka H, Saito T, Kurokawa K, Teramoto S, Miyazaki N, Kaneko S, Hashimoto M, Abe S. Leukotriene (LT)-receptor antagonist is more effective in asthmatic patients with a low baseline ratio of urinary LTE<sub>4</sub> to prostaglandin F<sub>1 $\alpha$</sub> . *Allergy* 1999; 54: 489-494.
- 13 Tanaka H, Igarashi T, Saitoh T, Teramoto S, Miyazaki N, Kaneko S, Ohmichi M, Abe S. Can urinary eicosanoids be a potential predictive marker of clinical response to thromboxane A<sub>2</sub> receptor antagonist in asthmatic patients? *Respir Med* 1999; 93: 891-897.
- 14 Oosaki R, Mizushima Y, Kawasaki H, Mita H, Akiyama K, Kobayashi M. Correlation among urinary eosinophil protein X, leukotriene E<sub>4</sub>, and 11-dehydrothromboxane B<sub>2</sub> in patients with spontaneous asthmatic attack. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1138-1144.
- 15 Dahlen B, Kumlin M, Ihre E, Zetterstrom O, Dahlen SE. Inhibition of allergen-induced airway obstruction and leukotriene generation in atopic asthmatic subjects by the leukotriene biosynthesis inhibitor BAYx 1005. *Thorax* 1997; 52: 342-347.
- 16 O'Shaughnessy KM, Wellings R, Gillies B, Fuller RW. Differential effects of fluticasone propionate on allergen-evoked bronchoconstriction and increased urinary leukotriene E<sub>4</sub> excretion. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:

- 1472-1476.
- 17 Fujimoto K, Kubo K, Shinozaki S, Okada K, Matsuzawa Y, Kobayashi T, Sugane K. Neutrophil elastase inhibitor reduces asthmatic responses in allergic sheep. *Respir Physiol* 1995; 100: 91-100.
- 18 Bianco S, Robuschi M, Grugni A, Ceserani R, Gandolfi C. Effect of prostacyclin on antigen induced immediate bronchoconstriction in asthmatic patients. *Prostaglandins Med* 1979; 3: 39-45.
- 19 Hardy CC, Bradding P, Robinson C, Holgate ST. Bronchoconstrictor and antibronchoconstrictor properties of inhaled prostacyclin in asthma. *J Appl Physiol* 1988; 64: 1567-1574.
- 20 Kohyama T, Liu X, Kim HJ, Kobayashi T, Ertl RF, Wen FQ, Takizawa H, Rennard SI. Prostacyclin analogs inhibit fibroblast migration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002; 283: L428-L432.
- 21 Wenzel SE, Westcott JY, Smith HR, Larsen GL. Spectrum of prostanoid release after bronchoalveolar challenge in atopic asthmatics and in control groups. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 450-457.
- 22 Svenson J, Trandberg K, Tuvemo T, Hambery B. Thromboxane A<sub>2</sub>: Effect on airway and vascular smooth muscle. *Prostaglandins* 1997; 14: 425-436.
- 23 Fujimura M, Sasaki F, Nakatsumi Y, Takahashi Y, Hifumi S, Taga K, Mifune J, Tanaka T, Matsuda T. Effects of a thromboxane synthetase inhibitor (OKY-046) and a lipoxygenase inhibitor (AA-861) on bronchial responsiveness to acetylcholine in asthmatic subjects. *Thorax* 1986; 41: 955-959.
- 24 Taylor IK, Ward PS, O'Shaughnessy KM. Thromboxane A<sub>2</sub> biosynthesis in acute asthma and after allergen challenge. *Am Rev Respir Dis* 1991, 143: 119-125.
- 25 Suzuki N, Hishimura T, Abe F, Omata K, Ito S, Sugiyama M, Mizugaki M. Difference in urinary LTE<sub>4</sub> and 11-dehydro-TXB<sub>2</sub> excretion in asthmatic patients. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2000; 62: 395-403.
- 26 Tanaka S, Tanaka H, Abe S. High dose of inhaled fluticasone reduces high levels of urinary leukotriene E<sub>4</sub> in the early morning in mild and moderate nocturnal asthma. *Chest* 2003; 124: 1768-1773.

---

別冊請求先:

〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目  
札幌医科大学医学部内科学第三講座 田中裕士  
TEL : 011-611-2111  
FAX : 011-613-1543  
E-mail : tanakah@sapmed.ac.jp