

実験的犬喘息における histamine H₁- および H₂- 受容体の関与

星薬科大学薬理学教室 柳 浦 才 三

気管支喘息とその chemical mediator としての histamine の関連についての報告は多い。Schild ら¹⁾は気管支喘息患者の気管支組織において histamine 遊離が生ずることを報告した。モルモットにおける実験的気管支喘息は従来の抗 histamine 薬で著明に抑制されることが知られている²⁾³⁾が、臨床的には従来の抗 histamine 薬はそれほど有効でない⁴⁾とされている。Ash & Schild⁵⁾は生体の histamine 受容体が従来の抗 histamine 薬で拮抗される型と、拮抗されない別の型に分類できることを示した。1972年 Black ら⁶⁾は新しい型の抗 histamine 薬である burimamide 及び metiamide を開発し、従来の抗 histamine 薬を H₁-受容体遮断薬、新しい型の抗 histamine 薬を H₂-受容体遮断薬と名づけた。この2つの受容体は Ash & Schild が示唆した2つの型の受容体と対応し一致する。

気管支喘息が histamine H₁- 及び H₂- 受容体遮断薬でいかなる影響を受けるかを比較した data はない。また喘息時に大きな意味をもつ気道分泌腺における histamine 受容体の性質についても知られていない。従って今回、著者はアレルギー喘息のモデルとしてブタ回虫抗原 (*Ascaris suum* antigen) 喘息及び histamine 喘息をイヌで惹起し、抗 histamine 薬の効果と、喘息における histamine 受容体の関与を検討した。

I. 方 法

体重 6~17 kg の雄性雑犬に於て、*Ascaris* 抗原で皮内反応を行ない、10⁻⁵ g protein/ml 以下の濃度で陽性を示したイヌを用いた。動物は pentobarbital Na で麻酔し、アレルギー性喘息は *Ascaris* 抗原 3 mg protein を超音波ネブライザーで気管切開した気管カニューレの分枝を通して10分間吸入させて誘発した。Histamine 喘息は 0.2% histamine 水溶液を15分間吸入させて誘発した。

測定項目としては、気管カニューレを呼吸抵抗計に接続し、oscillation 法により呼吸抵抗を、胸隔ピックアップにより呼吸運動を、気道分泌活性として気管カニューレ部位に蓄積した気道分泌量を測定し、ガラス板法によ

って分泌物の粘稠度を測定した。

II. 結果および考察

0.2% histamine あるいは *Ascaris* 抗原を投与されたイヌは呼吸抵抗及び呼吸数共に 2.5~5.0 倍の増大が認められた (Figs. 1, 2)。気道分泌液量も 3~4 倍増大した (Figs. 5, 6)。Histamine 吸入による呼吸抵抗増大は、histamine H₁-受容体遮断薬 chlorpheniramine (0.3~

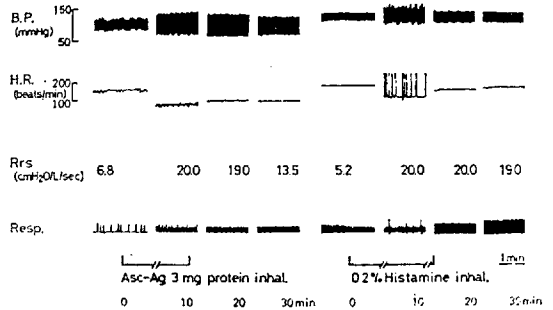


図 1 Effects of inhalation administrations of ascaris antigen (*Asc-Ag*) and histamine in anesthetized dogs. B. P., femoral arterial blood pressure; H. R., heart rate; Rrs, respiratory resistance; Resp., respiratory movement. *Asc-Ag*, 3 mg protein for 10 min, and 0.2% histamine for 15 min were inhaled in two different animals.

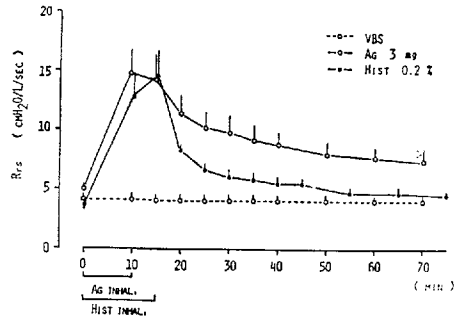


図 2 Effects of ascaris antigen (*Ag*) and histamine (*Hist*) inhalations on respiratory resistance (*Rrs*) in dogs. Each point represents the mean of eight dogs for antigen group, and of five dogs for either veronal buffered saline (*VBS*) control or histamine group.

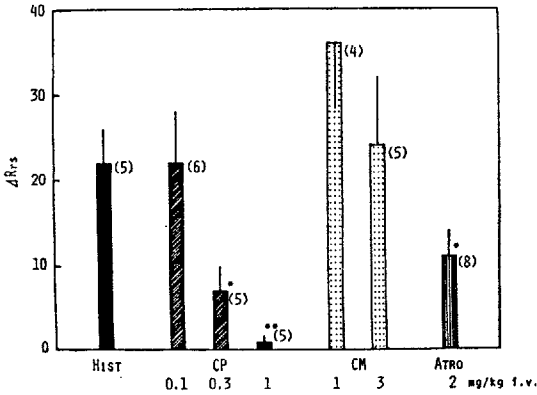


Fig. 3 Effects of antihistamines and atropine on the increase in respiratory resistance evoked by 0.2% histamine (Hist) inhalation in dogs. Ordinate: total increase in respiratory resistance (ΔRrs). CP: chlorpheniramine, CM: cimetidine, and Atro: atropine. Figures in parenthesis express the number of experiments. *Significant at $P < 0.05$, and **at $P < 0.01$.

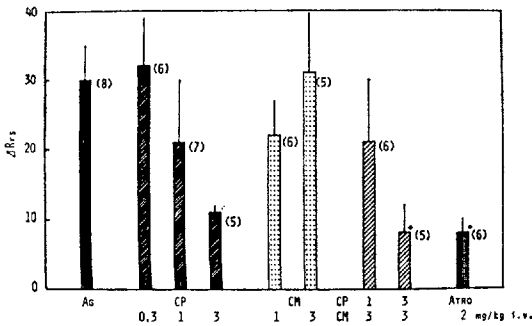


Fig. 4 Effects of antihistamines and atropine on the increase in respiratory resistance evoked by ascaris antigen (Ag, 3 mg protein) inhalation in dogs. Explanations as in Fig. 3.

1 mg/kg i.v.) によって効果的に抑制ないし消失した。しかし histamine H_2 -受容体遮断薬 cimetidine (1~3 mg/kg i.v.) によっては殆んど抑制を受けなかった。抗原吸入による呼吸抵抗増大は高用量 (1~3 mg/kg i.v.) の chlorpheniramine によって減少したが, cimetidine によって影響を受けなかった (Figs. 3, 4)。一方, 両喘息にみられる気管支分泌亢進は chlorpheniramine 及び cimetidine によって抑制され, 両薬物の併用によって消失した (Figs. 5, 6)。

これらの結果から histamine が Ascaris 抗原で起こしたアレルギー性喘息に関与していること, また histamine に由来する気道収縮は専ら histamine H_1 -受容体を介すること並びに気道分泌亢進は H_1 -及び H_2 -受

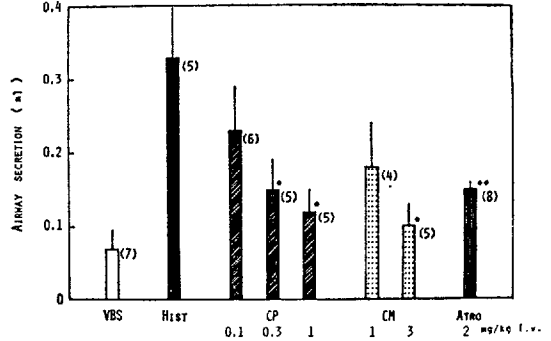


Fig. 5 Effects of antihistamines and atropine on the increase in airway secretion produced by histamine (Hist) inhalation in dogs. Ordinate: airway secretion volume for 60 min after the end of 15 min inhalation of 0.2% histamine solution. VBS, veronal buffered saline; CP, chlorpheniramine; CM, cimetidine; and Atro, atropine. Figures in parenthesis express the number of experiments. *Significant at $P < 0.05$, and **at $P < 0.01$.

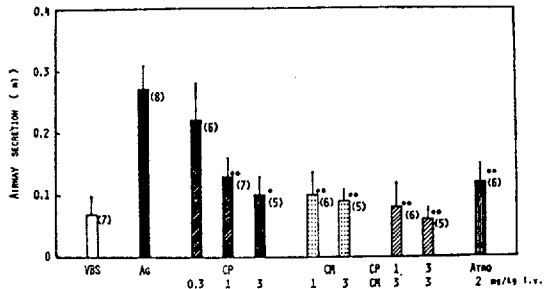


Fig. 6 Effects of antihistamines and atropine on the increase in airway secretion produced by ascaris antigen (Ag, 3 mg protein) inhalation in dogs. Explanations as in Fig. 5.

容体を介することが示唆された。

文 献

- Schild, H. O., Hawkins, D. F., Mongar, J. L. and Herxheimer, H.: *Lancet* **261**, 376 (1951).
- Schwartzman, R. M., Rockey, J. H. and Hallowell, R. E.: *Clinexp. Immunol.* **9**, 549 (1971).
- Pelcyarska, A. B. and Rosykowski, A. P.: *J. Pharmacol. exp. Thev.* **185**, 116 (1973).
- Douglas, W. W.: *The Pharmacological Basis of therapeutics*, 5th ed., Edited by Goodman, L. S. and Gilman, A., p. 605, Mac Millan, New York (1975).
- Ash, A. S. F. and Schild, H. O.: *Brit. J. Pharmacol.* **27**, 427 (1966).
- Black, J. W., Duncan, W. A. M., Durant, R. R., Ganellin, C. R. and Parsons, E. M.: *Nature*, **236**, 385 (1972).

↓
検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります
↓

気管支喘息とその chemical mediator としての his-tamine の関連についての報告は多い。Schild ら 1)は気管支喘息患者の気管支組織において histamine 遊離が生ずることを報告した。モルモットにおける実験的気管支喘息は従来の抗 histamine 薬で著明に抑制されることが知られている 2)3)が、臨床的には従来の抗 histamine 薬はそれほど有効でないとされている 4)。Ash&Schild5)は生体の histamine 受容体が従来の抗 histamine 薬で拮抗される型と、拮抗されない別の型に分類できることを示した。