

◎原 著

furosemide添加による末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離抑制作用について

貴谷 光, 草浦 康浩, 本家 尚子, 谷水 将邦,
光延 文裕, 御船 尚志, 岡崎 守宏, 谷崎 勝朗

岡山大学医学部附属病院三朝分院内科

要旨：furosemideは利尿剤として知られているが、吸入することにより気道収縮に対して抑制的に作用することが近年報告されている。その抑制作用の機序を明らかにする目的で、furosemide添加による末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離に対する抑制効果を検討した。健康人4例、アトピー型気管支喘息患者8例を対象として全血法で抗ヒトIgE刺激によるヒスタミン遊離を観察した。なお、furosemideの最終濃度は0, 1, 10, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に調整して添加実験を行った。健康人、気管支喘息いずれにおいても、furosemide添加による末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離に対する抑制効果はみられなかった。

索引用語：気管支喘息, フロセミド, ヒスタミン遊離

Key words : Bronchial asthma, Furosemide, Histamine release

緒 言

furosemideは利尿剤として知られている薬剤であるが、近年気管支喘息に対して吸入薬として臨床応用されるようになってきた。既に、抗原吸入誘発喘息¹⁾、運動誘発喘息および冷氣吸入による気道収縮を抑制するという報告^{2,3)}があるが、その作用機序に関してはまだ不明な点が多い。

今回筆者らは、furosemide添加による、末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離に対する抑制作用を検討したところ、若干の知見が得られたので報告する。

対象並びに方法

対象は健康成人4例およびアトピー性気管支喘息患者8例の計12例であった。ヒスタミン遊離は既報の全血法にて施行した^{4,5)}。すなわちfuro-

semideを生理食塩水で希釈して、末梢血添加後の最終濃度が1, 10, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となるように調整し、15分preincubationの後、100倍に希釈した抗ヒトIgE (Kirkegaard & Perry, USA)にて37°C 15分間incubationを行った。氷冷水で反応停止後、400Gで20分間遠心し、上清と細胞成分に分けた後、それぞれをテクニコン社製のヒスタミン自動分析器で測定した。結果は%ヒスタミン遊離として表わした。

結 果

まず、健康人4名におけるヒスタミン遊離に対するfurosemideの抑制作用を検討した。furosemide濃度が0, 1, 10, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ における抗ヒトIgE刺激による%ヒスタミン遊離はそれぞれ、15.5 \pm 9.7, 14.3 \pm 10.7, 14.7 \pm 9.6, 15.2 \pm 10.6であり、各濃度間には有意の差はみられなかった

(表1)。

表1 健康人末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離に対するfurosemideの抑制効果

症 例	furosemide 濃度 (μg/ml)			
	0	1	10	100
1	12.7	15.2	14.5	13.5
2	28.2	27.7	25.9	29.5
3	5	1.5	2.5	4
4	16	12.8	16	13.6
Mean ± SD	15.5 ± 9.7	14.3 ± 10.7	14.7 ± 9.6	15.2 ± 10.6

アトピー性気管支喘息患者8例についても同様の検討を行った。furosemide濃度が0, 1, 10, 100 μg/mlにおける%ヒスタミン遊離はそれぞれ、16.6 ± 9.4, 17.3 ± 7.5, 15.8 ± 6.9, 18.6 ± 8.6であり、これらの間には有意の差はみられなかった(表2)。

表2 気管支喘息患者末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離に対するfurosemideの抑制効果

症 例	furosemide 濃度 (μg/ml)			
	0	1	10	100
1	18.2	13.3	15.5	16.6
2	34.6	24.3	25.6	29.7
3	22.8	22.4	22.8	26.1
4	6.1	13.1	13.1	12.2
5	22.2	23.8	21.1	22.9
6	11.2	23.7	19.2	28.2
7	6.2	7.1	5.7	7.2
8	19.6	21.9	12.3	17.2
9	8.8	5.7	7.3	7.2
Mean ± SD	16.6 ± 9.4	17.3 ± 7.5	15.8 ± 6.9	18.6 ± 8.6

以上の結果から、末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離は、furosemide添加によっては抑制されないことが示された。

考 察

furosemideは通常は利尿剤として使用される。近年、この薬剤を吸入することによって各種の呼吸器疾患の治療が試みられるようになってきた。

正常人において、furosemide吸入は気道過敏性

を改善するという報告があり⁶⁾、気管支喘息においても、抗原吸入誘発喘息¹⁾、運動誘発喘息²⁾、冷氣吸入³⁾、蒸留水超音波吸入^{7,8)}、metabisulphite吸入誘発性の気道収縮⁹⁾などを抑制するという報告があるが、作用機序に関してはまだ不明な点が多い。

Knoxらは、furosemideは直接的に気管支平滑筋には作用しないと報告しており¹⁰⁾、またAndersonらは、furosemide投与により受身感させたヒト肺切片を用いた抗原刺激によるヒスタミンおよびロイコトリエン遊離が共に濃度依存性に抑制されたと報告している¹¹⁾。Moscatoらは、furosemide吸入によりNCA活性が低下することから、作用部位が肥満細胞であると報告しているが、気道の非コリン作動性神経の抑制作用^{12,13)}、あるいは気道末梢神経抑制作用に注目した報告¹⁴⁾もみられる。

気管支喘息におけるfurosemideの薬理作用がヒスタミン遊離抑制によるものかどうかを検討したところ、今回の全血法による実験結果では、有意のヒスタミン遊離抑制作用は観察されなかった。

ヒスタミン遊離に関しては、健康人洗浄白血球を用いた荒井らの報告¹⁵⁾がある。彼等は抗ヒトIgEおよびCa²⁺ionophore刺激において軽度のヒスタミン遊離抑制作用があるが、その抑制態度は用量依存性ではなかったと報告しており、今回の筆者らの結果とは異なっている。この理由としては、全血法と洗浄白血球法との差が考えられる。全血法では静脈血中の好塩基球の態度をよく反映し、また洗浄白血球法は肺内に遊走した好塩基球の態度をよく反映すると考えられる。静脈内投与では無効のfurosemideが、吸入では有効であることから、furosemideは静脈血中の好塩基球よりはむしろ肺内に遊走した好塩基球に対して作用する可能性がある。また、今回の実験ではpreincubationを15分としたが、time courseについての検討をする必要があるかもしれない。

現在ではfurosemideが気道収縮に対して抑制的に作用するという事実はほぼ認められたと考え、今後はその適応、作用機序の解明がより重要になるものと思われる。また、ヒスタミンのみならず

ロイコトリエンなど他の化学伝達物質に対してのより詳細な検討が期待される。

結 語

健康成人4例およびアトピー性気管支喘息患者8例を対象として、furosemid添加による末梢血好塩基球からヒスタミン遊離に対する抑制作用を、抗ヒトIgE刺激による全血法にて検討を行ったところ、有意のヒスタミン遊離抑制作用はみられなかった。

文 献

1. Bianco S, Pieroni MG, Refini RM, Rottoine L, Sestini P. : Protective effect of inhaled furosemide on allergen-induced early and late asthmatic reactions. *New Engl J Med.* 321 : 1069-1073, 1989.
2. Bianco S, Robushi M, Vaghi A, Pasargiklian M. : Prevention of exercise-induced bronchoconstriction by inhaled furosemide. *Lancet* 2 : 252-255, 1988.
3. Grubbe RE, Hoop R, Dave NK, et al. : Effect of inhaled furosemide on the bronchial response to methacholine and cold-air hyperventilation challenges. *J Allergy Clin Immunol.* 85 : 881-884, 1990.
4. Tanizaki Y, Komagoe H, Sudo M, et al. : IgE-mediated histamine release from whole blood in atopic asthmatics. *Jpn J Allergol.* 32 : 1079-1083, 1983.
5. Tanizaki Y, Komagoe H, Morinaga H, et al. : Allergen- and anti-IgE-induced histamine release from whole blood. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 73 : 141-145, 1984.
6. Fujimura M. and Sakamoto S. : Effect of inhaled furosemide on bronchial responsiveness to methacholine. *New Engl J Med.* 322 : 935-936, 1990.
7. Robushi M, Vaghi A, Gambaro G, Spagnotto S, Bianco S. : Inhaled furosemide is highly effective in preventing ultrasonically nebulized water (UNH₂O) bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis.* 137 : 412-412, 1988.
8. Moscato G, Dellabianca A, Falagiani P, et al. : Inhaled furosemide prevents both the bronchoconstriction and the increase in neutrophil chemotactic activity induced by ultrasonic "fog" of distilled water in asthmatics. *Am Rev Respir Dis.* 143 : 561-566, 1991.
9. Nichol GM, Alton HFWF, Nix A, et al. : Effect of inhaled furosemide on metabisulphite and methacholine-induced bronchoconstriction and nasal potential in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis.* 142 : 576-580, 1990.
10. Knox AJ, Ajao P. : Effect of furosemide on airway smooth muscle contractility in vitro. *Thorax* 45 : 856-859, 1990.
11. Anderson SD, He W, Temple DM, et al. : Inhibition by furosemide of inflammatory mediators from lung fragments. *New Engl J Med.* 234 : 131-131, 1990.
12. Barnes PJ. : Neural control of human airway in health and disease. *Am Rev Respir Dis.* 134 : 1289-1314, 1986.
13. Ventresca GP, Nichol GM, Barnes PJ, Chung KF. : Effect of inhaled furosemide on cough induced by low-chloride solutions in normal subjects (abstract). *Eur Respir J.* 2 (Suppl 5) : 391S, 1989.
14. O'Connor BJ, Chung KF, Chen-Worsdell YM, Fuller, RW, Barnes PJ. : Effect of inhaled furosemide and bumetanide on adenosine-5'-monophosphate-and sodium metabisulphite induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis.* 143 : 1329-1333, 1991.
15. 荒井康男, 武藤 始, 田中康子, 他 : Furosemide (Lasix) の末梢白血球からのヒスタミン遊離抑制作用, *アレルギー* 40 : 1052-

1052, 1991.

Inhibitory effect of furosemide on histamine release from human basophils

Hikaru Kitani, Yasuhiro Kusaura,
Naoko Honke, Masakuni Tanimizu,
Fumihito Mitsunobu, Takashi Mifune,
Morihiro Okazaki and Yoshiro Tanizaki

Division of Medicine, Misasa Medical
Branch, Okayama University Medical School

Inhibitory effect of furosemide on histamine release from basophils induced by anti-IgE was examined in 4 healthy subjects and 8

patients with atopic asthma.

The experiments of basophil histamine release were carried out by using whole blood method.

The mean values of histamine release after 15 min preincubation with furosemide at various concentrations were not significantly decreased, in both healthy and asthmatic subjects compared to those of histamine release without furosemide.

The results obtained here show that furosemide does not inhibit histamine release from basophils by the whole blood method.