

気管支喘息患者末梢血好中球および好酸球の SRS-A 特に LTC₄ 産生遊離能

藤本 圭作 小林 俊夫 吉川佐和子
 草間 昌三

信州大学医学部第1内科学教室

Release of SRS-A, Especially LTC₄, from Peripheral Neutrophils and Eosinophils in Patients with Bronchial Asthma

Keisaku FUJIMOTO, Toshio KOBAYASHI, Sawako YOSHIKAWA
and Shozo KUSAMA

Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

To determine the ability of polymorphonuclear leukocytes (PMN) in patients with bronchial asthma and other pulmonary diseases to release slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A), we measured SRS-A by bioassay and LTC₄ with the RIA method after challenging PMN with Ca-Ionophore A23187 (Ca-I, a known SRS-A and LTC₄-releasing factor). The neutrophils and eosinophils were separated from PMN using Percoll density gradient centrifugation and were examined for their ability to release LTC₄.

- 1) The amount of SRS-A (LTC₄ equivalent) from PMN using the bioassay method correlated with that of LTC₄ using the RIA method.
- 2) The amount of LTC₄ released from PMN was significantly higher in patients with non-steroid-treated bronchial asthma, COLD, and pleurisy than that in normal subjects, whereas in patients with steroid-treated bronchial asthma, the amount of LTC₄ released from PMN was not significantly higher.
- 3) The amount of LTC₄ released from PMN correlated with the percentage of eosinophils in PMN.
- 4) The amount of LTC₄ released from eosinophils was higher than that of LTC₄ from neutrophils.

The release of LTC₄ from PMN reflected the population of eosinophils in PMN. It was significantly higher in patients with bronchial asthma, COLD, and pleurisy. It is suggested that LTC₄ released from eosinophils was related to the pathophysiology of bronchial asthma. *Shinshu Med. J.*, 35: 571-579, 1987

(Received for publication January 6, 1987)

Key words: bronchial asthma, SRS-A, LTC₄, polymorphonuclear leukocyte, eosinophil
気管支喘息, SRS-A, LTC₄, 多核白血球, 好酸球

緒 言

Slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) は leukotriene (LT) C₄, D₄, E₄ からなり、強力な気管支収縮作用を有する chemical mediator で気管支喘息の病態に深く関わり合っている成績が *in vivo* および *in vitro* の検索で多数報告されている¹⁾⁻⁶⁾。一般的には SRS-A の産生細胞としては、肥満細胞、好塩基球が主役を演じていると考えられている⁷⁾⁸⁾、それ以外にも好中球⁹⁾や好酸球¹⁰⁾からも産生されうる事が判明しており、肺では抗原刺激によって肥満細胞はむしろ、primary mediator を遊離し、その刺激によって他の細胞が主に SRS-A を遊離する事を示唆する報告がなされている¹¹⁾。また組織学的には気管支喘息の発作時には好酸球を主体とした多核白血球の浸潤が気管支壁に見られ、末梢血では好酸球増多がしばしば認められる事実から、多核白血球、特に好酸球の気管支喘息の病態への関与が以前より注目されている。SRS-A の測定方法には従来より bioassay 法が用いられてきたが、最近 radioimmunoassay (RIA) 法、高速液体クロマトグラフィー法が開発された。本研究では多核白血球から遊離された SRS-A を bioassay 法にて、LTC₄ を RIA 法で測定し、両者の相関を検討した。そして気管支喘息患者を中心とした各種呼吸器疾患患者末梢血多核白血球の LTC₄ 産生遊離能について、さらに LTC₄ 産生遊離能と好酸

球の関連について検討し、喘息の病態における LTC₄ と好酸球の役割を解析することを試みた。なお細胞の刺激剤として非特異的に種々の chemical mediator を遊離させる Ca-Ionophore A 23187 (以下 Ca-I) を用いた。

対 象

既往歴でアレルギー性疾患のない健康人18名、気管支喘息患者44名、うち非ステロイド投与群35名〔アトピー性17名、非アトピー性18名〕ステロイド投与群9名〔すべて非アトピー性〕、慢性閉塞性肺疾患患者(COLD)25名、胸膜炎患者15名〔膿胸4名、癌性胸膜炎10名、結核性胸膜炎1名〕、肺癌患者8名、肺線維症患者4名、sarcoidosis 患者4名、PIE 症候群患者3名を対象とした (Table 1)。採血は、すべての薬剤を12時間以上中止した後に施行した。

方 法

1) 末梢血多核白血球分離

対象者から採血したヘパリン加静脈血10mlに5%デキストラン250 2mlを加えて混和し、37°Cで60分間静置した。上層の白血球層を採取し、Ficoll-Paque (density 1.077) 比重遠心法を用いて多核白血球分画を得た。混在する赤血球は0.15M塩化アンモニウム溶液にて溶血、除去した。その後、多核白血球分画を Dulbecco's PBS (components in g/L : CaCl₂ 0.1,

Table 1 Subjects

Group	N	Age (years old)
Normal	18	2-36 (25±9)
Asthma		
Non-steroid	35	5-70 (42±21)
Non-atopic	18	29-70 (52±14)
Atopic	17	5-66 (31±22)
Steroid	9	18-66 (47±14)
COLD	25	25-77 (60±14)
Pleurisy	15	36-79 (64±11)
Pyothorax	4	57-79 (66±10)
Cancer	10	36-78 (63±12)
Tuberculosis	1	72
Lung cancer	8	42-75 (61±11)
Pulmonary fibrosis	4	42-64 (54±9)
Sarcoidosis	4	28-63 (47±18)
PIE syndrome	3	26-69 (49±22)

KCl 0.2, KH₂PO₄ 0.2, MgCl₂·6H₂O 0.1, NaCl 8.0, Na₂HPO₄·7H₂O 2.16, pH 7.4) で洗浄し, 同液で 3×10^6 cells/ml の浮遊液とした。なおこの多核白血球液は 95% 以上が多核白血球であり, また trypan blue dye exclusion test により多核白血球の viability は 95% 以上であった。

2) Percoll density gradient 比重遠心法による好酸球分離

Percoll (Pharmacia Fine Chemicals) 原液を Hanks' BSS で希釈し, 比重を 1.080, 1.090, 1.100, 1.110 g/ml に調整した。各比重液を Falcon 2095 tube に重層し, 最上層に Hanks' BSS に浮遊させた多核白血球液を重層し, 室温で $1,600 \times g$, 20 分間遠心分離した。多核白血球浮遊液と比重 1.080 との境界に分離した細胞層を Band 1, 1.080 と 1.090 との間を Band 2, 1.090 と 1.100 との間を Band 3, 1.100 と 1.110 との間を Band 4 とし, 各 Band の細胞を分取し, Dulbecco's PBS にて 1×10^6 cells/ml の浮遊液とした。各浮遊液中白血球の viability は 95% 以上であった。

3) 反応系

多核白血球浮遊液 1 ml を 37°C で 1 分間 プレインキューベートしたのち, Ca-Ionophore A 23187 (Calbiochem-Behring, San Diego, CA) を $1 \mu\text{g/ml}$ の濃度となるように添加し, 37°C で 20 分間インキューベートした後, radioimmunoassay (RIA) 測定用

sample は 1 ml の氷冷 RIA buffer (0.9% NaCl, 0.1% gelatin, 0.01M EDTA, 0.1% sodium azide in 10mM phosphate-buffer, pH 7.4) で反応を停止させ, また bioassay 測定用 sample は 1 ml の氷冷 Tyrode 液で反応を停止させた。その後 4°C, $1,400 \times g$, 15 分間遠心分離し, その上清を -80°C で凍結保存した。

3) SRS-A の測定

SRS-A の測定はモルモット回腸片の収縮による bioassay で行った。すなわち回腸片を 30°C の Tyrode 液の入ったマグネツ管 (容量 5 ml) に懸垂し, 1×10^{-7} g/ml のアトロピン (atropine sulfate monohydrate, 和光純薬) と 1×10^{-6} g/ml のメピラミン (mepyramine maleate, Sigma Chemicals) を加え, アセチルコリンとヒスタミンの影響を除いた。モルモット回腸片の収縮は等尺性トランスデューサー (SB-1T, 日本光電) を介し, ペン書きレヂグラフ (三栄測器) で記録した。検量線は合成 LTC₄ (和光純薬) を用いて作製し, 試料中の SRS-A を LTC₄ 量に換算した。また SRS-A は FPL 55712 (藤沢フナイソ社) $0.1 \mu\text{g/ml}$ によって block された収縮高で測定した。

4) RIA による leukotriene C₄ の測定

LTC₄ 活性の測定は [³H]-Leukotriene C₄ RIA kit (NEN Co. Boston, USA) を用いて competitive binding 法にて測定した。

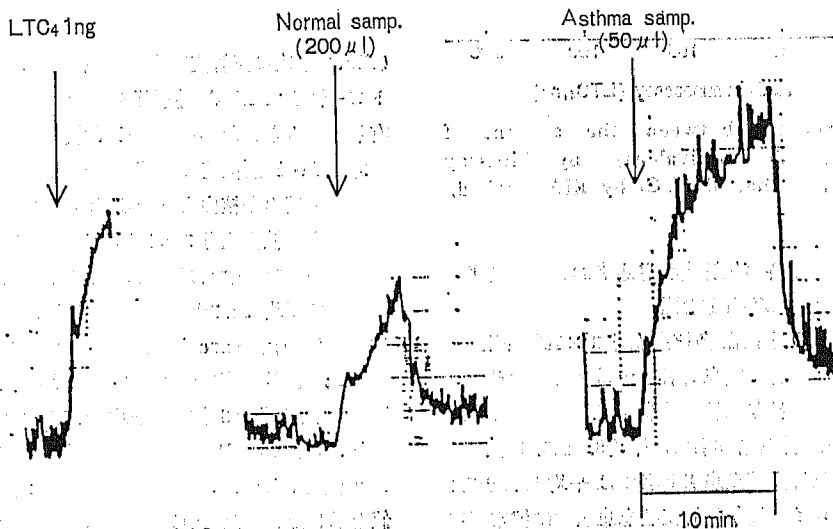


Fig. 1 The measurement of SRS-A released from PMN in a normal subject and a patient with bronchial asthma using bioassay method.

結 果

1) Bioassay 法による SRS-A 測定値と RIA 法による Leukotriene C₄ 値との関係

Fig. 1 に健常者および気管支喘息患者各 1 名の実際の bioassay の data を示したが、モルモット回腸片の収縮活性は健常者に比し気管支喘息患者で高値を示した。同一被験者より得られた sample について SRS-A 活性を bioassay により、また LTC₄ 量を RIA により測定したところ、bioassay による定量値 (ng-LTC₄ equivalent) と RIA による LTC₄ 定量値との間に非常によい相関 ($r=0.95, p<0.001$) が認められ、ほぼ両者の測定値は等しかった (Fig. 2)。

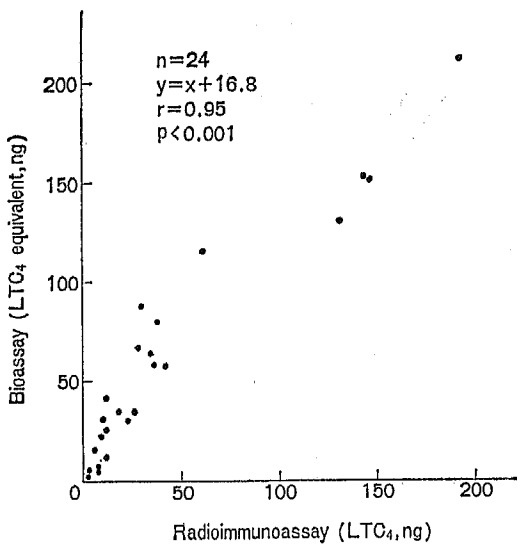


Fig. 2 Correlation between the amount of SRS-A (LTC₄ equivalent) by bioassay method and that of LTC₄ by RIA method.

2) Ca-I 刺激時の気管支喘息患者および健常者末梢血多核白血球の LTC₄ 遊離能

Ca-I 刺激時の末梢血多核白血球 3×10^6 cells の LTC₄ 遊離量を気管支喘息患者と健常者として比較すると、非ステロイド投与気管支喘息患者 35 名では平均 54.5 ± 50.4 ng, 健常者 18 名では平均 8.6 ± 5.5 ng, ステロイド投与気管支喘息患者 9 名では平均 10.3 ± 7.3 ng と非ステロイド投与気管支喘息患者では健常者に比し有意 ($p<0.001$) に高値を示したが、ステロイド投与気管支喘息患者とは有意差はみられなかった

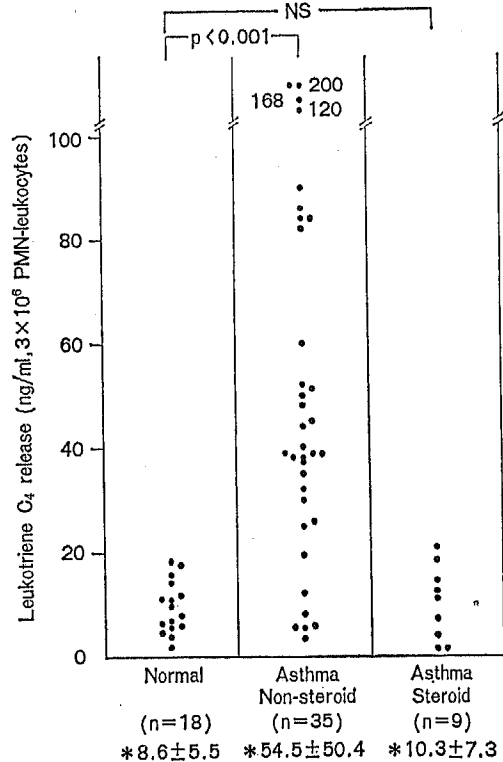


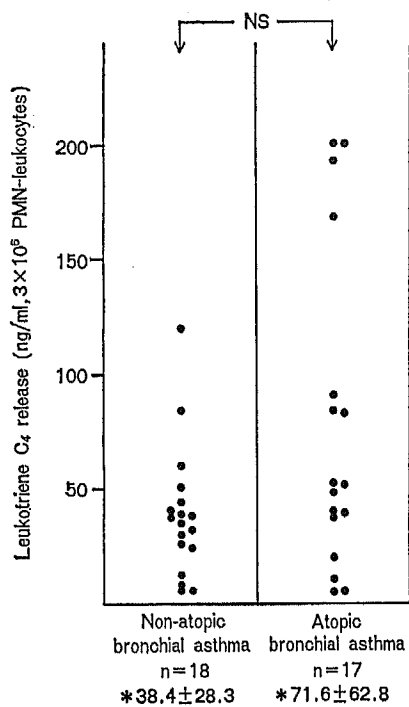
Fig. 3 LTC₄ release from PMN in normal subjects and patients with bronchial asthma when PMN were stimulated by Ca-I. *Values are means \pm SD.

(Fig. 3)。次に気管支喘息患者内でアトピー性と非アトピー性として LTC₄ 遊離能を比較したが、両者間には有意差はみられなかった (Fig. 4)。

3) Ca-I 刺激時の気管支喘息以外の呼吸器疾患患者末梢血多核白血球の LTC₄ 遊離能

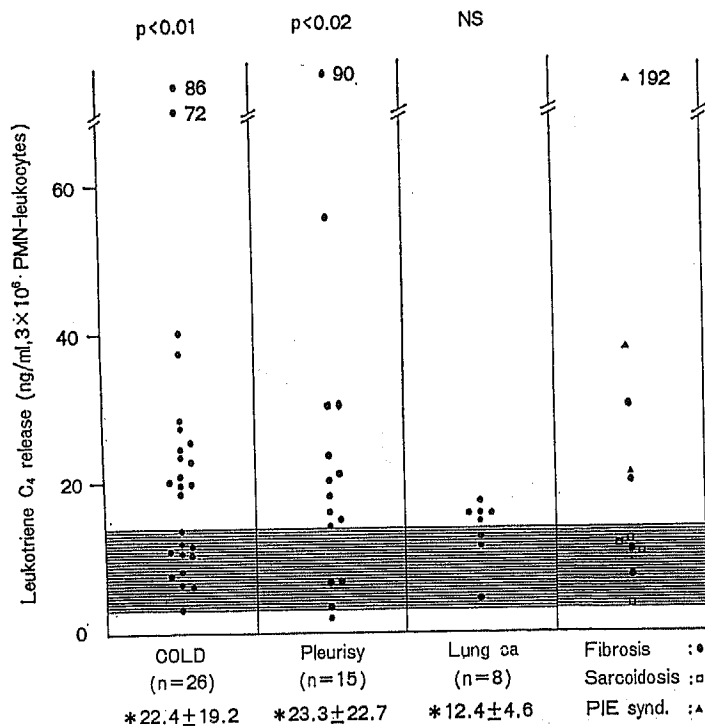
末梢血多核白血球 3×10^6 cells の LTC₄ 遊離量は、COLD 患者 26 名では平均 22.4 ± 19.2 ng, 胸膜炎患者 15 名では平均 23.3 ± 22.7 ng, 肺癌患者 8 名では平均 12.4 ± 4.6 ng, sarcoidosis 患者 4 名では平均 9.6 ± 4.0 ng, 肺線維症患者 4 名では平均 17.1 ± 10.1 ng, PIE 症候群患者 3 名では平均 83.7 ± 94.2 ng であった (Fig. 5)。COLD 患者および胸膜炎患者では健常者より有意 (COLD: $p<0.01$, 胸膜炎: $p<0.02$) に高値を示した。また PIE 症候群では $n=3$ と少ないが全例高値を示し、肺線維症においても高値を示すものがみられた。

好中球および好酸球の LTC₄ 産生遊離能



▲ Fig. 4 LTC₄ release from PMN in patients with non-atopic and atopic bronchial asthma when PMN were stimulated by Ca-I.
* Values are means±SD.

▼ Fig. 5 LTC₄ release from PMN in patients with COLD, pleurisy, lung cancer, pulmonary fibrosis, sarcoidosis, and PIE syndrome. ▨ shows means±SD of normal subjects.
* Values are means±SD.



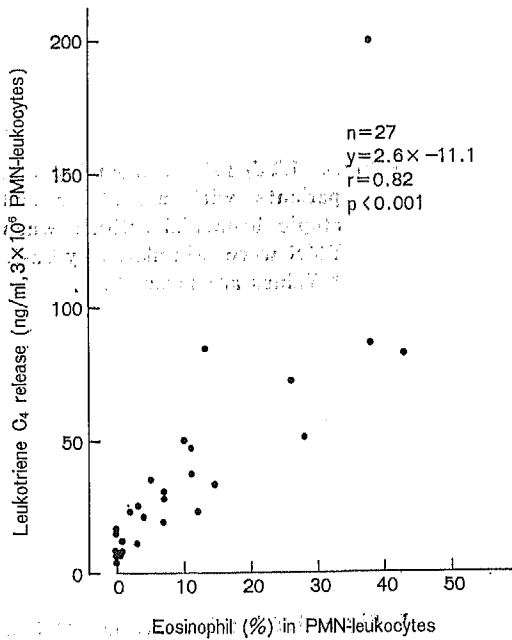


Fig. 6 Correlation between LTC₄ release and percentage of eosinophils in isolated PMN.

4) 多核白血球浮遊液中の好酸球比率と LTC₄ 遊離能

対象は気管支喘息患者12名, COLD 患者 8名, 胸膜炎患者 7名で行った。分離した多核白血球浮遊液中の好酸球の比率 (%) とその LTC₄ 遊離量との関係を見ると Fig. 6 に示すごとく $p < 0.001$ で有意に正の相関がみられた。

5) 好酸球と LTC₄ 遊離能

気管支喘息患者および健常人 7名を対象とした。Percoll density gradient 遠心法により多核白血球を Band 1-4 の分画に分けた。Band 1 では好中球が $61.7 \pm 6.6\%$, 好酸球 $1.7 \pm 1.8\%$, リンパ球 $36.6 \pm 5.1\%$ の比率であり, Band 2 では好中球 $96.9 \pm 3.6\%$, 好酸球 $2.0 \pm 2.1\%$, リンパ球 $1.1 \pm 1.7\%$, Band 3 では好中球 $93.4 \pm 5.3\%$, 好酸球 $6.5 \pm 5.3\%$, リンパ球 $0.1 \pm 0.2\%$, Band 4 では好中球 $28.8 \pm 22.0\%$, 好酸球 $71.2 \pm 22.0\%$ であった。すなわち Band 1 ではリンパ球と好中球がしめ, Band 2, 3 ではほとんどが好中球であり, Band 4 では大半が好酸球であった。そして各分画の 1×10^6 cells の LTC₄ 遊離量は Band 1 では

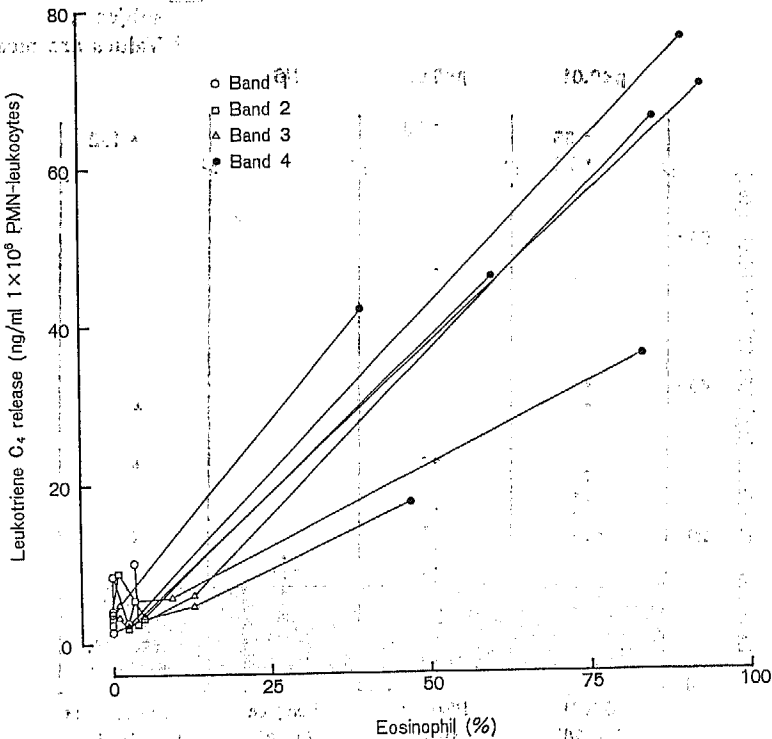


Fig. 7 Correlation between LTC₄ release and percentage of eosinophils in each band of cells which were separated from PMN by Percoll density gradient centrifugation.

6.3±3.4ng, Band 2では2.8±0.7ng, Band 3では4.2±1.4ng, Band 4では50.5±21.0ngであり, Band 4では他に比し有意に高値を示した。各 Bandの好酸球と LTC₄ 遊離量との関係を Fig. 7 に示したが, 比重の大きい所に分離した細胞層では好酸球の比率は増加し, それに伴い LTC₄ 遊離量は増加を示した。

考 察

多核白血球からの SRS-A 遊離能を検討する場合, 刺激剤として Ca-I, 特異抗原, zymosan, 抗 IgE 抗体, 抗 IgG 抗体, 補体等があるが, われわれは多核白血球の刺激剤として Ca-I を用いた。その理由は気管支喘息の病因が複雑であり特に成人の気管支喘息では chemical mediator 遊離の trigger は単一ではない事¹²⁾⁻¹⁴⁾から非特異的な刺激剤である Ca-I によって SRS-A および LTC₄ 遊離能をみた。Bioassay により測定した SRS-A の LTC₄ 換算値と RIA により求めた LTC₄ 値とは良い相関を示し, ほぼ同じ値であった。これは吉田ら¹⁵⁾が報告しているように末梢多核白血球をこのような incubation 条件下で Ca-I で刺激した際に遊離される SRS-A はほとんどが LTC₄ であり, これは多核白血球には LTC₄ から LTD₄ に変換する酵素である γ -GTP が存在しないからである。よって多核白血球からの SRS-A 遊離能を検討する場合 bioassay 法は測定手技が複雑であり, RIA による direct な測定方法は少量のサンプルで正確に測定できる点で有用であると考えられた。以上より多核白血球から遊離される SRS-A は LTC₄ であると考え SRS-A 遊離能の検討は RIA でおこなった。気管支喘息患者多核白血球からの LTC₄ 遊離能はこれまでに報告されていると同様に¹⁶⁾¹⁷⁾, 非ステロイド投与気管支喘息患者では健常者に比し LTC₄ 遊離能は有意に亢進していたが, ステロイド投与気管支喘息患者群では LTC₄ 遊離能は健常者と差がなく, またアトピー性, 非アトピー性との間に有意な差はみられなかった。そしてこの LTC₄ 産生遊離能の亢進は気管支喘息以外の呼吸器疾患での検討により, 気管支喘息に特異的なものではなく, COLDF, 胸膜炎, PIE 症候群においても産生遊離能は亢進している例がみられた。この LTC₄ 遊離能は多核白血球浮遊液中の好酸球比率ときわめて良く相関し多核白血球からの LTC₄ 産生遊離能は好酸球と密接な関係を有すると考えられた。ステロイド投与気管支喘息患者群では LTC₄ 遊離能は健常者と差がなく, また本論文では示していないが

好酸球の比率とは無関係であった。これはステロイドホルモンにより phospholipase A2 を阻害する蛋白(リポモジュリン)が合成される事¹⁸⁾から, この阻害蛋白によって LTC₄ の産生が抑制されている為と推測された。次に Percoll density gradient 遠心法により多核白血球を好中球と好酸球に分離した。好酸球は好中球に比し, 比重の大きい分画に分離されたので好中球がほとんどを占める分画 2, 3 では LTC₄ 遊離量はきわめて少なく, 好酸球が大半を占める分画 4 で著明に遊離量は増加しており, この事から好中球よりも好酸球からより多量の LTC₄ が産生遊離されるものと考えられた。好酸球から SRS-A が多く産生される事は Jörg ら¹⁰⁾馬の好酸球を分離し, Ca-I で刺激すると好中球の 5 倍の SRS-A が遊離されたと報告しており, 人においても同様であると考えられた。

このことは他の報告¹⁹⁾と一致しており, 好酸球は LTC₄ の重要な産生細胞であると言える。好酸球は細胞表面に免疫グロブリン (IgG, IgE) および補体に対するレセプターを持ち, 気管支喘息発作時に喀痰中, 肺胞洗浄液中, 組織中に多数遊走してくることや, 我々が示したように多量の LTC₄ を産生する能力を有すること, また LT 合成の初発酵素であるホーリキナーゼの活性が気管支喘息の顆粒球において亢進しているという報告²⁰⁾から, 気管支喘息では末梢血中の好酸球が気道に集まり, 臨床症状発現や症状の修飾に重要な役割を果たしていると考えられる。また, COLDF, 胸膜炎, PIE 症候群においても好酸球増多を反映して多核白血球からの LTC₄ 遊離能は亢進しており, LTC₄ が気管支収縮作用以外にも粘液分泌促進作用²¹⁾, 血管透過性亢進作用²²⁾を有する事から, これらの病態に何らかの関与を有するものと推測された。

結 語

気管支喘息患者を中心とした各種呼吸器疾患患者末梢血多核白血球を Ca-I A23187 で刺激した時の SRS-A および LTC₄ の産生遊離能を検討し, さらに多核白血球を比重遠心法により好中球と好酸球に分離し, おのおのの LTC₄ 遊離能を検討した。

1) Bioassay による SRS-A 定量値と RIA による LTC₄ 値とは有意な相関を認め, ほぼ両者の測定値は等しかった。

2) 多核白血球からの LTC₄ 遊離能は非ステロイド投与気管支喘息患者で健常者より有意に亢進しているが, ステロイド投与気管支喘息患者では有意差はみ

られなかった。

3) 多核白血球からの LTC₄ 遊離能は COLD, 胸膜炎患者においても健常者より有意に亢進していた。また PIE 症候群 (n=3) では全例高値を示した。

4) 多核白血球からの LTC₄ 遊離能は多核白血球浮遊液中の好酸球比率と有意な相関を認めた。

5) LTC₄ 遊離能は好中球に比し好酸球で著明に増加していた。

以上の成績から末梢多核白血球からの LTC₄ 遊離能は気管支喘息, COLD, 胸膜炎患者において有意に亢進し, これらの病態に関連していることが示唆された。そして LTC₄ の産生細胞は主に多核白血球中の好酸球であることが明らかとなった。

Bioassay について直接御指導頂いた キッセイ薬品工業株式会社氏家新生氏に深謝致します。

文 献

- 1) Dahlén, S.E., Hansson, G., Hedqvist, P., Björck, T., Granstrom, E. and Dahlén, B. : Allergen challenge of lung tissue from asthmatics elicits bronchial contraction that correlates with the release of leukotriene C₄, D₄ and E₄. Proc Natl Acad Sci USA, 80 : 1712-1716, 1983
- 2) Hanna, C.J., Bach, M.K. and Pare, P.D. : Slow reacting substance (leukotrienes) contract human airway and pulmonary vascular muscle *in vitro*. Nature, 290 : 343-344, 1981
- 3) Holroyde, M.C., Altounyan, R.E.C., Cole, M., Dixon, M. and Elliott, E.V. : Selective inhibition of bronchoconstriction induced by leukotriene C₄ and D₄ in man. In : Samuelsson B. and Paoretti R. (eds.), Leukotrienes and Other Lipoxygenase Products, pp.237-242, Ravan Press, New York, 1982
- 4) Ishizaka, T., Ishizaka, K. and Tomioka, H. : Release of histamine and slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) by IgE-anti-IgE reaction on monkey mast cells. J Immunol, 108 : 513-520, 1972
- 5) Stechschulte, D.J., Orange, R.P. and Austen, K.F. : Detection of slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) in plasma of guinea pig during anaphylaxis. J Immunol, 111 : 1585-1589, 1973
- 6) Morris, H.R., Taylor, G.W., Clinton, P.M., Tippins, T.R., Barnet, K., Costello, J., Dunlop, L, Henderson, A. and Heaton, R. : Measurement of leukotrienes in asthmatics. Advn. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res., 11 : 221-226, 1983
- 7) Drazen, J.M., Lewis, R.A., Wasserman, S.I., Orange, R.P., and Austen, K.F. : Differential effects of a partially purified preparation of slow reacting substance of anaphylaxis on guinea pig tracheal spirals and parenchymal strips. J Clin Invest, 63 : 1-5, 1979
- 8) Samuelsson, B. : Leukotrienes ; mediators of allergic reactions and inflammation. Int Arch Allergy Appl Immunol, 66[Suppl. 1], : 98-106, 1981
- 9) Conroy, M.C., Orange, R.P. and Lichtenstein, L.M. : Release of slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) from human leukocytes by the calcium ionophore A 23187. J Immunol, 116 : 1677-1681, 1976
- 10) Jörg, A., Henderson, W.R., Murphy, R.C., and Klebanoff, S.J. : Leukotriene generation by eosinophils. J Exp Med, 155 : 390-402, 1982
- 11) Lewis, R.A. and Austen, K.F. : Mediation of local homeostasis and inflammation by leukotrienes and other mast-cell dependent compounds. Nature, 293 : 103-108, 1981
- 12) Pepys, J., Tuner-Warwick, M., Dawson, P.L. and Hinson, K.F.W. : Arthus (Type 3) reaction in man. In : Rose, B., Richter, M., Schon, A. and Frankland, A.W. (ed.), Clinical and immunopathological features, pp.221-225, Excerpta Medica, Amsterdam, 1986
- 13) Gwynn, C.M., Ingram, J., Almousaw, T. and Stanworth, D.R. : Bronchial provocation tests in atopic patients with allergen-specific IgG₄ antibodies. Lancet, 1 : 254-255, 1982
- 14) Carrol, M.P., Durham, S.R., Walsh, G. and Kay, A.B. : Activation of neutrophils and monocytes after allergen-and histamine-induced bronchoconstriction. J Allergy Clin Immunol,

75 : 290-296, 1985

- 15) 吉田象二, 富岡秋夫, 熊谷 朗: ヒト白血球由来の slow reacting substance (SRS-A) に関する研究 第1報 ヒト多形核白血球よりの slow reacting substance の遊離. アレルギー, 29 : 178-186, 1980
 - 16) 小松英忠, 小島正三, 梶 直行, 氏家新生, 内藤 惇: SRS-A と leukotrienes の性質についての酵素的検討. 第57回日本薬理学会総会プログラム要旨集, 182, 1984
 - 17) Borget, P. and Samuelsson, B. : Arachidonic acid metabolism in polymorphonuclear leukocytes : Effects of the ionophore A23187. Proc Natl Acad Sci USA, 76 : 2148-2152, 1976
 - 18) Tsurufuji, S., Sugio, K. and Takemasa, F. : The role of glucocorticoid receptor and gene expression in the anti-inflammatory action of dexamethasone. Nature, 280 : 408-410, 1979
 - 19) Shaw, R. J., Cromwell, O. and Kay, A. B. : Preferential generation of leukotriene C₄ by human eosinophils. Clin Exp Immunol, 56 : 716-722, 1984
 - 20) Mita, H., Yui, Y., Taniguchi, N., Yasueda, H. and Shida, T. : Increased activity of 5-lipoxygenase in polymorphonuclear leukocytes from asthmatic patients. Life Sci, 37 : 907-914, 1985
 - 21) Coles, S. J., Neill, K. H., Reid, L. M., Austen, K. F., Nii, Y., Corey, E. J. and Lewis, R. A. : Effects of leukotriene C₄ and D₄ on glycoprotein and lysozyme secretion by human bronchial mucosa. Prostaglandins, 25 : 155-170, 1983
 - 22) Ueno, A., Tanaka, K., Katori, M., Hayashi, H. and Arai, Y. : Species' differences in increase vascular permeability by synthetic leukotriene C₄ and D₄. Prostaglandins, 21 : 637-648, 1981
- (62. 1. 6 受稿)
-