

侵襲と臓器障害発症のあいだをつなぐものとその対策

Thromboxane

獨協医科大学第二麻酔科 崎尾秀彰

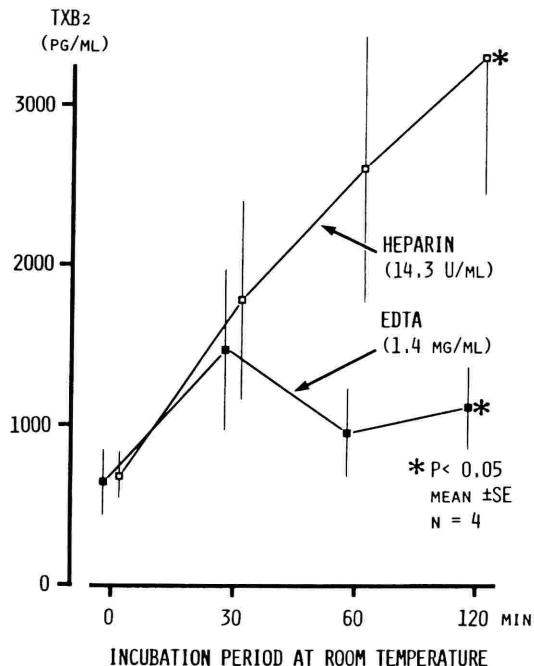
はじめに

アラキドン酸カスケードと呼ばれる系からthromboxane A₂ (TXA₂)、さらには非酵素的にTXB₂が生じるまでの経過についてはすでに多くの著書があるので、ここでは省略する。TXA₂はその作用から考えて、ショック時の臓器障害の病態発現に重要な役割があるのではないかと注目されている。しかし、本当にTXA₂の産生放出があり、どのような臓器障害のmediatorとなりうるのか、あるいはTXA₂/prostaglandin (PGI₂)比の上昇が重要なのか、また、アラキドン酸カスケードのどこでTXA₂産生放出を迎えることが最も効果的で、PGI₂産生は生体にとって有利なことなのかなど、現時点でも明確にされていない点が多い。

本稿ではTXA₂と臓器障害について、著者らのこれまでの成績を含め、最近の知見について述べてみたい。

1. thromboxane の測定法について

TXA₂は血中にて速やかにTXB₂に代謝されるため、TXB₂の血中濃度をラジオイムノアッセイ法にて測定するのが一般的である。しかし、TXA₂は血小板などから産生放出されるため、採血操作などによる影響を受けることが考えられる。健常者の血中濃度は1～2 pg/ml程度ではないかという指摘¹⁾もある。著者らは必ず動・静脈血ともカテーテルから迅速に採血し、静脈血採血の際に駆血帶を用いることは好ましくないと考えている。そして、採血した血液はEDTAおよびインドメサシンの入った冷却した試験管に入れ、遠沈後はただちに血漿を分離し、凍結保存すべきである。著者らが以前に検討したところ、採血した血液を室温に放置しておくと、図1に示すように時間の経過とともに徐々に血中濃度は上昇し、特にヘパリン加血の方が顕著な傾向にあった。

図1. 雜犬の血液を室温に放置したときの血漿TXB₂の変動

逆に、血小板活性を測定する目的で、採血後、一定時間、一定温度でincubationしてから測定する方法もある。TXB₂は血中で11-脱水素酵素により11-dehydro TXB₂になるが、この方が採血による影響を受けず、TXB₂より信頼できるといわれている²⁾。尿中の主要代謝産物である2,3-dinor TXB₂の測定も病態によっては有用であり¹⁾、特に血小板由来か腎由来かを検討する時には意義があるう。

2. 侵襲とthromboxaneについて

TXA₂がmediatorとして作用する可能性のある病態については表1に示してある。動物実験ではエンドトキシンや生菌の静注あるいは盲腸結紮や糞便の腹腔内注入による腹膜炎に関するものが圧倒的に多い。その結果は必ず

しも一致していないが、少なくともエンドトキシン静注後、早期に一過性にTXA₂が上昇することは確かであろう。盲腸結紮など、より臨床像に類似させた実験ではTXA₂はあまり重要なmediatorではないのではないかといわれている³⁾。臨床例での敗血症とTXA₂についての検討も行われるようになり、生存例に比較して死亡例で高値を示すというもの⁴⁾や、手術症例について検討したところ発症からショックに至る時期は高値を示し、回復すると正常化し、また、高心拍出状態ではTXA₂よりPGI₂の上昇が大きく、肺や腎機能も良好に保たれているのに対し、低心拍出状態ではTXA₂の上昇が顕著で、死亡率も高かったという報告⁵⁾がある。

表1. TXA₂が上昇すると考えられている病態

- 1 敗血症(エンドトキシン血症を含む)
- 2 热傷
- 3 出血
- 4 外傷
- 5 手術
- 6 心筋虚血
- 7 急性呼吸不全
- 8 急性腎不全
- 9 血流遮断(体外循環を含む)
- 10 脳虚血
- 11 アナフィラキシー
- 12 肝腎症候群
- 13 突然死
- 14 妊娠中毒症

熱傷に関するものではヒツジを用いて熱傷面積25%、50%および75%を作製した実験で、熱傷面積が50%以上ではTXB₂の有意の上昇を認め、熱傷後2～4時間および18～24時間にピークを示す、2相性の変動であった。そして、熱傷部位のリンパ液のTXB₂値は静脈血TXB₂値よりも高値を示したという成績⁶⁾がある。臨床例については受傷後3日以内および敗血症を合併した受傷後14日以降の症例で高値を示したという報告⁷⁾がある。出血については著者らの雑犬を用いた実験で、単に脱血しただけでは軽度の上昇を示すだけであったが、不可逆性ショックと考えられる時期には顕著に上昇し、特に上腸間膜静脈血での上昇が著明であることを認めた⁸⁾。外傷については臨床例で急性呼吸不全に陥る可能性のある症例について

検討した報告の中で、重症頭部外傷例は非頭部外傷例よりも有意の高値を示したという報告⁹⁾や、多発外傷に敗血症を合併した症例で高値を示したが、生存例と死亡例との間には有意差がなかったという報告¹⁰⁾がある。手術侵襲についての検討もあるが、最近の報告¹¹⁾でも侵襲の大きい手術の方が術後のTXA₂上昇は著明であるという。心筋虚血とTXA₂については現在、最も注目されているものの1つで、狭心症や心筋梗塞などについて検討されている。著者らも急性心筋梗塞症例に冠動脈内血栓溶解療法を行った時に施行前は軽度上昇を認めるだけであったが、施行直後には著明に上昇することを認めた¹²⁾。急性呼吸不全に関しても動物実験では著者らの報告¹³⁾をはじめ、TXB₂の変動は一過性であるという報告が多い。臨床例では著者らもTXB₂の上昇を認め¹⁴⁾、また、肺水腫症例で検討したところ、透過性亢進型の肺水腫症例で気管内分泌液のTXB₂値は高値を示した。最近ではTXA₂/PGI₂比、すなわちTXB₂/6-ketoPGF_{1α}比の上昇に注目している報告^{9) 10) 15)}も多く、TXB₂、6-keto PGF_{1α}とともに増加するが、TXB₂の方が著明なため、その比は上昇するという。腎機能とアラキドン酸代謝産物に関する研究では、ラットにエンドトキシン投与による急性腎不全にTXA₂の関与を示唆する報告¹⁶⁾や、腎由来のTXA₂が腎機能障害をきたし、cyclo-oxygenase 阻害薬投与により腎機能が悪化するのではないかといわれている¹⁷⁾。

上肢や下肢に駆血帯を用いた血流遮断時のTXB₂上昇¹⁸⁾¹⁹⁾、また、冠動脈バイパス手術時の体外循環によるTXA₂放出に関する報告²⁰⁾もある。その他、脳虚血とTXA₂についての検討²¹⁾や、アナフィラキシー²²⁾、肝腎症候群²³⁾、突然死²⁴⁾や妊娠中毒症²⁵⁾にTXA₂が重要なmediatorの1つとして関与するのではないかと考えられている。

以上より、TXA₂の产生放出に関しては動物実験と臨床例とでは必ずしも一致していない。臨床例では外傷、熱傷、手術などの侵襲によりTXA₂产生は亢進し、そこに重症感染が加わると、さらにTXA₂产生放出が亢進するのではないかと考える。しかし、血中TXB₂と重症度との間には、著者の経験も含め、相関はないようである。また、TXB₂は肝臓および腎臓から排泄されるため、これらの臓

器障害がある場合にはTXA₂産出亢進がなくても血中TXB₂値は高値を示すことが考えられ、今後、さらに検討する必要があろう。

3. thromboxane の由来について

TXA₂はその名が示すように血小板 (thrombocyte) から発見されたが、その後、好中球やマクロファージからも産生放出されることが判った。また、臓器別にTXA₂の由来について検討してみると、敗血症の初期に動脈血と混合静脈血TXB₂濃度に差がみられるところから肺由来のTXA₂放出⁵⁾が考えられる。著者らは下肢虚血時に虚血部位からだけでなく、肺由来のTXA₂放出もあるのではないかと考えている¹⁹⁾。その他、腎皮質¹⁶⁾、心臓^{12) 20)}、消化管⁸⁾、脳²¹⁾、血管壁²⁶⁾、胎盤²⁵⁾などからTXA₂産生放出があるのではないかと考えられている。一般に、産生放出されたTXA₂はその局所臓器に作用、すなわち、例えば心臓由来のTXA₂は心筋虚血などに²⁰⁾、また、腎由来のTXA₂は腎障害に関与する^{16) 27)}のではないかと考えられている。しかし、著者らは出血性ショック時にみられた消化管由来のTXA₂は全身に作用して、血流の再分布などに影響するのではないかと考えている⁸⁾。また、下肢の手術後、駆血帯解除直後にTXB₂の上昇¹⁹⁾を認め、同様のことは上肢¹⁸⁾でも報告されており、虚血状態の部位ならどこでもTXA₂産生能が亢進していて、その部位の血流が再開すると全身に流出されるのではないかと考えている。

4. thromboxane による臓器障害について

TXA₂には血管収縮作用、気管支収縮作用、血小板凝集作用および膜不安定化作用の4つの生物学的作用がある。そして、血管収縮作用は細い動脈に作用し、膜に対する作用は2層の細胞膜のみならず1層のライソゾーン膜にも作用すると考えられている²⁸⁾。

このTXA₂によると考えられている重要臓器の障害については表2に示した。まず、肺に対する障害について考えてみる。動物実験でのエンドトキシン静注時にみられる反応のうち、初期の肺動脈圧上昇にTXA₂は関与するが、続いて生じる透過性亢進には関与しないというのがほぼ一致した見解であろう。臨床的にも敗血症の初期の肺血管抵抗上昇と肺由来のTXA₂産生とが相関するという報告

⁵⁾がある。

表2. TXA₂によると考えられる臓器障害

1 肺	肺動脈圧上昇(肺血管抵抗上昇) 気管支収縮 毛細血管透過性亢進
2 心臓	冠動脈収縮 スパズム 不整脈誘発
3 腎臓	腎血管収縮 糸球体沪過率低下 抗ナトリウム利尿
4 肝臓	肝血流量減少
5 脳	スパズム

気管支収縮作用についてはロイコトリエンとともにそのmediatorになりうるものといわれている。肺毛細血管透過性亢進に関してはTXA₂が関与しているのかどうか意見が別れるところである。著者は急性肺水腫症例10例にて病因および発症時の気管内分泌液と血液の蛋白濃度比から透過性亢進型肺水腫（6例）と血行力学的肺水腫（4例）に分類し、動脈血および気管内分泌液のTXB₂を測定した。その結果、透過性亢進型の症例では動脈血および気管内分泌液のTXB₂ (pg/ml) はそれぞれ 689 ± 346 (mean \pm SE) および 1293 ± 466 であり、血行力学的な症例ではそれぞれ 191 ± 48 および 335 ± 61 であった。以上より、透過性亢進型の肺水腫症例でTXB₂は高値を示し、特に気管内分泌液のTXB₂値が高値を示したため、透過性亢進にTXA₂の関与があるのではないかと考えている。Brighamら²⁹⁾もTXA₂は透過性亢進に対して直接的な作用というよりは間接的に複雑に作用するのではないかと述べている。

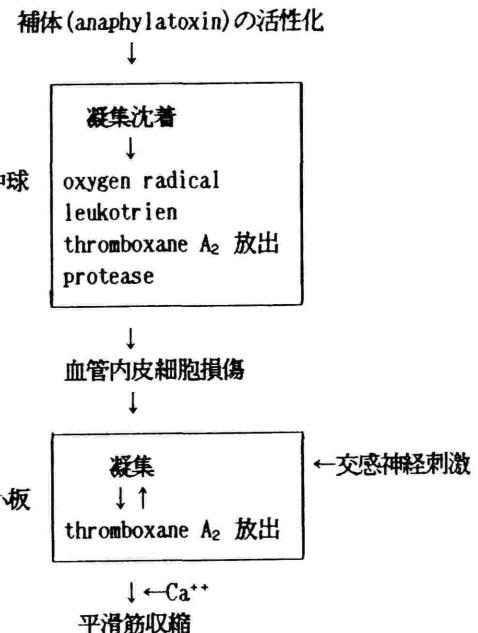
心臓に対する作用としては動物実験でTXA₂産生能のある細胞は冠動脈狭窄部に集中しており、一方、PGI₂産生は血管内膜損傷のために減じている。この不均衡が血管収縮などを生じさせるのではないかという考え方³⁰⁾がある。臨床的には冠動脈バイパス手術後にTXB₂の上昇を認め、術後的心筋虚血に関与する可能性²⁰⁾や急性心筋梗塞症例に対する冠動脈内血栓溶解療法施行直後のTXB₂上昇が再梗塞に関与する可能性¹²⁾がある。同じようなことは経皮的冠血管拡張術の症例でも報告³¹⁾されており、

施行後に冠静脈洞血TXB₂値が著明に上昇した症例では緊急冠動脈バイパス手術が施行されている。また、実験的にはTXA₂により心筋虚血が生じ、その時にみられる期外収縮や心室細動にもTXA₂は関与しているのではないかという報告³²⁾がある。腎臓に対する作用もラットにエンドトキシンを投与した実験で、腎血流量と糸球体濾過率の低下にTXA₂の関与¹⁶⁾、また、ラットにグリセロール投与による実験でナトリウム排泄障害にTXA₂の関与³³⁾を報告している。Scharschmidtら²⁷⁾によるとcyclooxygenase系は糸球体で産生され、mesangiumや濾過面積の減少が生じるという。Storkら¹⁷⁾によって腎血管や糸球体に対するアラキドン酸代謝産物のmediatorあるいはmodulatorとしての作用が詳細に記載されている。肝臓に対する作用はラットによる実験的腹膜炎時の肝血流量減少にTXA₂の関与を示唆する報告³⁴⁾や、脳については脳虚血やスパズムとTXA₂の関係について検討されている²¹⁾。

5. 作用機序について

最もよく研究されている敗血症などの感染を契機に生じるTXA₂産生放出について考察してみる(表3)。菌の侵入により補体(C5a, C3a:anaphylatoxin)が活性化され、貧飢能のある好中球に対し、遊走作用を示す。しかし、敗血症にまで進展してしまうと、この反応は瀰漫性に、かつ攻撃性に生じ、好中球は凝集し、肺や腎臓などの毛細血管に沈着して微小血栓を形成する³⁵⁾。その上に、好中球からは活性酸素やロイコトリエン、TXA₂、プロテアーゼが放出され、それらにより血管内膜の損傷は進行する。損傷された血管内膜ではPGI₂産生が低下することもあり、血小板の凝集沈着が生じ、その血小板ではcyclooxygenase系が刺激されてTXA₂が産出放出され、血小板の細胞内Ca⁺⁺濃度は増加し、cyclic AMP濃度は低下して、さらに血小板凝集が進む³⁶⁾。ここにpositive feedback activationがあると考えられている。この產生放出されたTXA₂によって平滑筋細胞も細胞内Ca⁺⁺の筋小胞体からの動員により、平滑筋収縮が生じる。なお、細胞内Ca⁺⁺はphospholipase A₂をも活性化してアラキドン酸カスケードを促進させるのではないかと考えられている³⁷⁾。

表3. 作用機序



現在TXA₂ agonistやantagonistを用いた実験から、血小板と血管のTXA₂受容体についての研究が進められている。Halushkayら³⁸⁾によると血小板と血管とではTXA₂に対する作用に強弱があり、血小板の受容体を α 受容体、血管の受容体を γ 受容体と名称した。そしてTXA₂の前駆物質であるendoperoxide PGH₂も作用の強さはTXA₂よりも弱いといわれているが、TXA₂と同じく血管収縮や血小板凝集作用があり、また、TXA₂と同じ受容体に作用すると考えられている。しかし、同じ作用を示すPGF₂ α についてはまだ明確にされておらず、partial agonistという考え方もある。

この他のTXA₂産生放出に関する作用機序としては交感神経系の関与が考えられる。著者らも認めた、駆血帯を用いた下肢虚血解除後にみられるTXB₂の上昇が脊椎麻酔下に行なうと軽減すること¹⁹⁾や、心筋虚血時のTXB₂上昇³⁰⁾³¹⁾、さらにはラットの摘出心臓を用いた実験で、生理的範囲内のエピネフリン投与によりTXA₂産生が増加することなどから、表3に示すように交感神経系の緊張からTXA₂が産生放出される機序もあるのではないかと考えている。

6. 治療法について

TXA_2 産生を抑制する薬物や受容体遮断薬などについては表4にまとめてある。これらのうち、 TXA_2 産生を抑制するものとしては、まず、phospholipase A₂活性を抑えるステロイド、cyclo-oxygenase 活性を抑える非ステロイド系消炎薬、直接TX合成を抑えるイミダゾールなどがある。ステロイドについては動物実験では TXA_2 産生を抑えるといわれているが、Reinesら⁴⁰⁾によると臨床例でショック時に投与しても無効であったという。cyclooxygenase 阻害薬についてはラットに大腸菌の腹腔内投与による実験で、インドメサシン投与により生存率の改善が得られたが、イミダゾールでは改善しなかったという⁴¹⁾。また、ラットの盲腸結紾および穿刺による腹膜炎時の肝血流量減少に対してインドメサシンが有効であったという報告³⁴⁾や、ブタに緑膿菌投与による急性呼吸不全時にヒスタミンH₁およびH₂受容体遮断薬とibuprofenの併用が有効であったという報告⁴²⁾がある。一方、臨床例では熱傷の症例にibuprofen投与により、動脈血酸素分圧と肺動脈圧の改善が得られたという報告⁶⁾がある。腎臓では血管拡張作用のあるPGI₂などの産生を抑えることは腎障害を増悪させる可能性が指摘¹⁷⁾されており、腎障害が認められる症例には非ステロイド系消炎薬は投与しない方がよいであろう。

表4. 治療薬

1 thromboxane 合成酵素阻害薬	imidazole dazoxiben OKY-046
2 thromboxane 受容体遮断薬	ONO-3708 RM-13505
3 cyclo-oxygenase阻害薬	indomethacin aspirin ibuprofen
4 抗コリン作用薬	anisodamine
5 カルシウム拮抗薬	nicardipine nifedipine verapamil diltiazem

6 プロスタサイクリン

PGI₂

7 ステロイド

8 交感神経遮断薬

TX合成酵素阻害薬については TXA_2 産生を抑制し、PGI₂産生を増加させるために有効な薬物ではないかと考えられた。著者ら⁴³⁾も食道癌術後症例に投与して、 TXB_2 値が正常範囲内に回復するのを確認している。実験的急性腎不全に対し、Na排泄量増加などの有用性を指摘する報告³³⁾もあるが、期待されたほどの効果が得られないという報告^{44) 45)}もある。それはTX合成酵素阻害薬投与によりその前駆物質であるendoperoxide PGH₂が増加し、これは TXA_2 より活性が弱いものの、同じ作用を有しているためである。すなわち、TX合成酵素阻害薬を血小板凝集抑制を目的に投与しても、endoperoxide PGH₂の作用が顕著になってしまふため、効果が減弱してしまうことがいわれている。従って、TX合成酵素阻害薬は TXA_2 によって生じる過度のスパズムや気管支収縮などの急性期にのみ有用性があるのではないかとしている⁴⁵⁾。

次に、 TXA_2 とendoperoxide PGH₂とは同じ受容体を介して作用する³⁸⁾と考えられており、TX受容体遮断薬はこの受容体の遮断薬である。TX合成酵素阻害薬ではendoperoxide PGH₂のみならず、血管収縮作用のあるPGF₂ α や気管支収縮作用のあるPGD₂の産生増加もあるが、TX受容体遮断薬ではこれらの産生増加がない。そして、TX受容体遮断薬はすでに TXA_2 が産生放出されている状態でも有効なのに対し、TX合成酵素阻害薬は TXA_2 産生放出される前に投与しないと有効でないとしている²⁸⁾。すでに動物実験ではその有用性について検討した報告⁴⁶⁾もあり、今後、臨床的にも期待されうる薬物であろう。

プロスタサイクリン (PGI₂) に関しては TXA_2 とPGI₂のバランス、すなわち、 TXB_2 /6-keto PGF₁ α の比が重要であるとするならば、その投与は効果的であろう。しかし、血管拡張作用があるため、ショック時などには血圧がさらに低下することが考えられる。

PGI₂は細網内皮系抑制や体血管の透過性亢進作用などがあるのではないかという報告³¹⁾や、急性呼吸不全の症例では血中6-keto PGF₁ α 濃度と肺の酸素化能の指標であ

る $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ 比は逆相関するといわれおり¹⁵⁾、 PGI_2 投与は心筋虚血や急性腎不全などが対象になるのではないかと思われる。

Ca 拮抗薬についてはMehta³⁶⁾によって詳細に述べられているが、 TXA_2 産生抑制と PGI_2 産生促進により血小板活性を抑制するといわれている。そして、実験的突然死の防止²⁴⁾ や、種々の Ca 拮抗薬の TXA_2 産生抑制能についての検討³²⁾ などが報告されている。また、インドメサシンの作用は細胞内 Ca^{**} を減少させ、かつ、 Ca^{**} の細胞内流入を抑える作用、すなわち Ca^{**} 拮抗薬と同じような作用があるのではないかという報告⁴⁷⁾ がある。これらの Ca 拮抗薬も TXA_2 によると考えられる心循環系の障害に対して有用であろう。

抗コリン作用薬であるanisodamine⁴⁸⁾は中国で開発されたもので、白血球凝集や血小板凝集に対して抑制作用があり、その作用機序も含めて、さらに検討されるべき薬物であろう。交感神経遮断薬に関する報告もほとんどない。著者らの雑犬による下肢虚血の実験で、ラベタロール投与により TXA_2 放出がある程度抑制できた報告⁴⁹⁾ とプロプラノロールについて検討した報告³²⁾ があるだけである。今後、交感神経系が関与すると考えられる心筋虚血時などについて検討されるべきであろう。その他、ロイコトリエンによる TXA_2 産生放出も指摘されており、lipooxygenase阻害薬も有用ではないかという報告⁵⁰⁾ もある。

結 語

TXA_2 と臓器障害に関する研究はこの数年間だけでも次々と報告されており、それらの全てに目を通すことは不可能に近い。現在のところ、 TXA_2 は臓器障害の重要なmediator の候補の1つではあっても、まだどのような臓器障害を来すのかなどについては明確になっていない点もある。循環系が悪化したための臓器障害と重症感染が原因での臓器障害とでは最終的な病像は類似していても、 TXA_2 の産出放出の機序は異なるのではないかと思われる。また、TX受容体に関する研究も開始されており、近年のうちに、さらに解明されるであろう。治療法についても単に、TX合成を阻害するだけでは有用とは考えられず、将来は例えばSielaff ら⁴²⁾ も検討しているように、敗

血症による急性呼吸不全時にはヒスタミン受容体遮断薬とTX受容体遮断薬の併用とか、心筋虚血時にはTX受容体遮断薬と交感神経遮断薬あるいはCa拮抗薬の併用とか、種々の薬物の組合せが有効な治療法になるのではないかと考えられる。

文 献

- 1) Fitzgerald GA, Healy C, Daugherty J: Thromboxane A₂ biosynthesis in human disease. *Fed Proc* 46:154-158, 1987.
- 2) Granstrom E, Westlund P, Kumlin M, Nordenstrom A: Monitoring thromboxane production in vivo. Metabolic and analytical aspects. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res* 15:67-69, 1985.
- 3) Ball HA, Cook JA, Wise WC, Halushka PV: Role of thromboxane, prostaglandins and leukotrienes in endotoxic and septic shock. *Intens Care Med* 12:116-126, 1986.
- 4) Reines HD, Halushka PV, Cook JA, Wise WC, Rambo W: Plasma thromboxane concentrations are raised in patients dying with septic shock. *Lancet* 2:174-175, 1982.
- 5) Dettinger W, Berger D, Berger HG: The clinical significance of prostaglandins and thromboxane as mediators of septic shock. *Klin Wochenschr* 65:61-68, 1987.
- 6) Demling RH, Wong C, Jin L-J, Hechtman H, Lalonde C, West K: Early lung dysfunction after major burns. Role of edema and vasoactive mediators. *J Trauma* 25:959-966, 1985.
- 7) Herndon DN, Abston S, Stein MD: Increased thromboxane B₂ levels in the plasma of burned and septic burned patients. *Surg Gynecol Obstet* 159:210-213, 1984.
- 8) 崎尾秀彰, 奥田千秋, 吉田豊, 松崎義和, Said SI: 出血性ショック時のthromboxane A₂ 放出. 麻酔 30:27-31, 1981.

- 9) Slotman GJ, Burchard KW, Gann DS: Thromboxane and prostacyclin in clinical acute respiratory failure. *J Surg Res* 39:1-7, 1985
- 10) Deby-Dupont G, Braun M, Lamy M, Deby C, Pincemail J, Faymonville ME, Damas P, Bodson L, Lechart MP, Goutier R: Thromboxane and prostacyclin release in adult respiratory distress syndrome.
- 11) Chernow B, Alexander R, Smallridge RC, Thompson WR, Cook D, Beardsley D, Fink MP, Lake R, Fletcher JR: Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med* 147:1273-1278, 1987.
- 12) 崎尾秀彰, 小川研一, 奥田千秋: 冠動脈内血栓溶解療法とトロンボキサンB₂. 獨協医誌 3:109-112, 1987.
- 13) 崎尾秀彰, 奥田千秋, 吉田豊, 松崎義和, Said SI: 実験的急性呼吸不全時のプロスタグランディンの放出. 麻酔 30:27-31, 1981.
- 14) 崎尾秀彰, 臼井義人, 三田秀孝, 小野田昇, 飯田正幸, 奥田千秋: 主として急性呼吸不全症例に対するトロンボキサン合成酵素阻害薬 OKY-046の効果. 麻酔 30:964-969, 1984.
- 15) Slotman GJ, Burchard KW, Yellin SA, Williams JJ: Prostaglandin and complement interaction in clinical acute respiratory failure. *Arch Surg* 121:271-274, 1986.
- 16) Badr KF, Kelley VE, Rennke HG, Brenner BM: Roles for thromboxane A₂ and leukotrienes in endotoxin-induced acute renal failure. *Kidney Int* 30:474-480, 1986.
- 17) Stork JE, Rahman MA, Dunn MJ: Eicosanoids in experimental and human renal disease. *Am J Med* 80(suppl 1A):34-45, 1986.
- 18) Lelcuk S, Huval WV, Valeri CR, Shepro D, Hechtmann HB: Inhibition of ischemia-induced thromboxane synthesis man. *J Trauma* 24:393-396, 1984.
- 19) 崎尾秀彰, 臼井義人, 飯田正幸, 奥田千秋: 下肢虚血とトロンボキサンB₂について. 麻酔 35:S506, 1986.
- 20) Teoh KH, Fremes SE, Weisel RD, Christakis GT, Teasdale SJ, Madonik MM, Ivanov J, Mee AV, Wong P-Y: Cardiac release of prostacyclin and thromboxane A₂ during coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 93:120-126, 1987.
- 21) Leslie JB, Watkins WD: Eicosanoids in the central nervous system. *J Neurosurg* 63:659-668, 1985.
- 22) Robinson C, Holgate ST: The generation of prostaglandins by human lung and their effects on airway function in man. *Bull Eur Physiopathol Respir* 22(suppl 17):81-90, 1986.
- 23) Pinzani M, Zipser RD: The hepatorenal syndrome. *Intens Care Med* 13:148-153, 1987.
- 24) Myers AK, Ramwell PW: Thromboxane in sudden death. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res* 13:81-88, 1985.
- 25) 崎尾秀彰, 三田秀孝, 大出弘孝, 奥田千秋: 重症妊娠中毒症とトロンボキサンA₂について. 帝王切開術後の2例. *ICUとCCU* 9:359-363, 1985.
- 26) Neri Serneri GG, Abbate R, Gensini GF, Galanti G, Paoli Laureano R: Platelet aggregation and thromboxane A₂ Production after adrenergic stimulation in young healthy humans. *Haemostasis* 11:40-48, 1982.
- 27) Scharschmidt LA, Douglas JG, Dunn MJ: Angiotensin II and eicosanoids in the control of glomerular size in the rat and human.
- 28) Lefer AM, Darius H: A pharmacological approach to thromboxane receptor antagonism. *Fed Proc* 46:144-148, 1987.
- 29) Brigham KL, Meyrick B: Endotoxin and lung injury. *Am Rev Respir Dis* 133:913-927, 1986.
- 30) Schmitz JM, Apprill PG, Buja LM, Willerson JT,

- Campbell WB:Vascular Prostaglandin and thromboxane productin in a canine model of myocardial ischemia. *Circ Res* 57:223-231, 1985
- 31) Peterson MB, Machaj V, Block PC, Palacios I, Philbin D, Watkins WD:Thromboxane release during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 111:1-6, 1986.
- 32) Lucas J, Chan PS, Cervoni P: Antiarrhythmic agents inhibit the in vitro formation of thromboxane (TX) in platelets from spontaneously hypertensive rats(SHR). *Prostaglandins Leukotrienes Med* 26:105-113, 1987.
- 33) Hatziantoniou C, Papanikolaou N: Renal effects of the inhibition of thromboxane A₂-synthetase OKY-046. *Experientia* 42:613-615, 1986.
- 34) Schirmer WJ, Schirmer JM, Townsend MC, Fry DE: Imidazole and indomethacin improve hepatic perfusion in sepsis. *Circ Shock* 21:253-259, 1987.
- 35) Maier RV: Multisystem organ failure. *Arch Surg* 121:204-208, 1986.
- 36) Mahta JL:Influence of calcium-channel blockers on platelet function and arachidonic acid metabolism. *Am J Cardiol* 55:158B-164B, 1985.
- 37) Fantone JC, Feltner DE, Brieland JK, Ward PA, Phagocytic cell-derived inflammatory mediators and lung disease. *Chest* 91:428-435, 1987.
- 38) Halushka PV, Mais DE, Saussy DL Jr:Platelet and vascular smooth muscle thromboxane A₂/Prostaglandin H₂ receptors. *Fed Proc* 46:149-153, 1987.
- 39) Purchase M, Dusting GJ, Li DMF, Read MA: Physiological concentrations of epinephrine potentiate thromboxane A₂ release from platelets in the isolated rat heart. *Circ Res* 58:172-176, 1986.
- 40) Reines HD, Halushka PV, Cook JA, Loadholt CB: Lack of effect of glucocorticoids upon plasma thromboxane in patients in a state of shock. *Surg Gynecol Obstet* 160:320-322, 1985.
- 41) Short BL, Gardiner WM, Mishkin AN, Ramwell PW, Walker D, Fletcher JR: Thromboxane synthetase inhibitors in septic shock. *Adv Shock Res* 10:143-148, 1983.
- 42) Sielaff TD, Sugerman HJ, Tatum JL, Blocher CR: Successful treatment of adult respiratory distress syndrome by histamine and prostaglandin blockade in a porcine *Pseudomonas* model. *Surgery* 102:350-357, 1987.
- 43) 崎尾秀彰, 田井義人, 種山千邦, 奥田千秋: 食道癌術後症例にトロンボキサン(TX)合成酵素阻害薬投与による血漿TXB₂値の変動。 *日臨生理誌* 15:417-419, 1985.
- 44) Prough DS, Kong D, Watkins WD, Stout R, Stump DA, Beamer WC: Inhibition of thromboxane A₂ production does not improve post-ischemic brain hypoperfusion in the dog. *Stroke* 17:1272-1276, 1986.
- 45) Smith JB: Pharmacology of thromboxane synthase inhibitors. *Fed Proc* 46:139-143, 1987.
- 46) Bitterman H, Yanagisawa A, Lefer AM: Beneficial actions of thromboxane receptor antagonism in hemorrhagic shock. *Circ Shock* 20:1-11, 1986.
- 47) 石崎政利: デキストラնショックにおけるインドメタシンならびにペラパミルの抗ショック効果に関する実験的研究。 *日本生理誌* 47:279-288, 1985.
- 48) Rui-juan X, Hammerschmidt DE, Coppo PA, Jacob HS: Anisodamine inhibits thromboxane synthesis, granulocyte aggregation, and platelet aggregation. A possible mechanism for its efficacy in bacteremic shock. *JAMA* 247:1458-1460, 1982.
- 49) 崎尾秀彰, 広瀬健, 奥田千秋: 血流遮断によるトロンボキサンB₂上昇に交感神経系の関与。 *麻酔* 36:

\$319, 1987.

- 50) Anner H, Kaufman RP Jr, Kobzik L, Valeri CR,
Shepro D, Hechtman HB: Pulmonary leukosequestration induced by hind limb ischemia.
Ann Surg 206:162-167, 1987.