

アレルギー性急性心筋梗塞 —心筋梗塞の引き金刺激の1つとしての アレルギーによるマスト細胞活性化—

中村由紀夫 八重樫貴紀

IRYO Vol. 64 No. 8 (503-510) 2010

要旨

アレルギー性心筋梗塞は、臨床的に比較的均質な患者群であり、心筋梗塞発症の引き金刺激を含めた病態を研究する上で有用なモデルと考えられる。特定の原因物質により惹起されるアナフィラキシーの経過中に心筋梗塞を発症した報告は近年多くみられる。アレルギー性心筋梗塞のうち発症後の冠動脈造影所見が正常であった症例では発症機序にスパズムの関与が推測されている。

アナフィラキシーの病態において、マスト細胞活性化によるケミカルメディエーター遊離は鍵となる役割を果たしており、アレルギー性心筋梗塞発症に以下の過程の関与が推測される。抗原暴露により、IgEを介するか抗原の直接作用により冠動脈壁の外膜およびプラーク部位に存在するマスト細胞活性化がおこる。次に、トリプターゼ、ヒスタミン、アラキドン酸代謝産物等の遊離がおこり、アテローム性プラーク線維性被膜の脆弱化や冠動脈収縮による機械的刺激によるプラークびらんまたは破裂、および血小板凝集能亢進などの血栓形成刺激により壁在血栓が形成される。さらに冠動脈収縮による冠血流低下が血栓成長を助長し冠動脈閉塞性血栓が形成される過程である。

アレルギー反応中にみられる遊離物質は、臨床的アレルギー症状のない急性冠症候群患者の一部の血中や尿中においても増加している。このことは、マスト細胞活性化が発症機序に関与する一群の臨床的アレルギー症状のない急性心筋梗塞の存在を示唆している。これらの患者はアレルギー性急性心筋梗塞患者と同様に、その二次予防においてマスト細胞活性化過程が治療標的になるかもしれない。

キーワード アレルギー，急性心筋梗塞，マスト細胞，スパズム

国立病院機構 金沢医療センター 臨床研究部/循環器科
別刷請求先：中村由紀夫 国立病院機構金沢医療センター 臨床研究部 〒920-8650 金沢市下石引町1-1
(平成21年12月14日受付，平成22年5月14日受理)

Allergic Acute Myocardial Infarction; Mast Cell Activation by an Allergen as One of the Trigger Stimulation of Myocardial Infarction

Yukio Nakamura and Takanori Yaegashi, NHO Kanazawa Medical Center

Key Words: allergy, acute myocardial infarction, mast cell, spasm

はじめに

急性心筋梗塞発症引き金刺激の機序解明の難しさは、急性心筋梗塞の多くが突然発症であること、冠動脈閉塞に関与する要因が、血栓、スパズム、冠微小血管収縮、塞栓など複数あり、さらにそれぞれの要因の原因が複数あることである。心筋梗塞発症の引き金刺激から冠動脈閉塞までの過程は単一ではなく、それぞれは表1に示す慢性的暴露要因、非特異的前駆的自覚症状、発症様式、発症状況をすべて同時に説明しうるものでなければならない。したがって、心筋梗塞の発症機序解明には、まず臨床的にできるだけ均質な心筋梗塞患者群を対象とし、それぞれの発症機序を調べてゆく必要がある。アレルギー性心筋梗塞は、多くの場合アレルギー反応の原因がはっきりしており、臨床的に比較的均質な患者群と考えられ、心筋梗塞発症の引き金刺激として免疫学的刺激が関与する病態を研究する上で有用なモデルと考えられる。

アレルギー性心筋梗塞の報告症例と頻度

特定の原因物質により惹起される全身性アレルギー反応であるアナフィラキシーの経過中に心筋梗塞を発症したアレルギー性心筋梗塞の報告^{1)~3)}は近年多くみられる。心筋梗塞を合併したアナフィラキシーの原因として、薬剤では抗菌薬、非ステロイド性抗炎症薬が多く、その他アロプリノール、鉄剤、造影剤および麻酔薬などがある。昆虫による刺傷としては、スズメバチ、ミツバチ、ムカデなどが、食物としては甲殻類が知られている。また毒ツタ、特発性アナフィラキシーや蕁麻疹も報告されている。アレルギー性心筋梗塞のうち発症後の冠動脈造影所見が正常であった症例⁴⁾では発症機序としてスパズムの関与が推測されている。

アナフィラキシーにともなう心筋梗塞の発症頻度は不明である。Helbling等の報告⁵⁾では、循環器症状をともなうアナフィラキシーは1年間で住民10万人中7.9人から9.6人の頻度でみられ、原因は膜翅類による刺傷58.8%、薬剤18.1%および食物が10.1%で、5.3%は原因不明であった。麻酔にともなうアナフィラキシーの頻度は1万から2万人に1人と推定され⁶⁾、麻酔にともなうアナフィラキシーの73.6%に循環器症状を合併したとの報告がある⁷⁾。また、21

人の健常ボランティアを対象とした昆虫刺傷によるアナフィラキシーに対する治療法を検討した研究で2人(9.5%)に虚血性心電図変化をともなう胸部症状を認めている⁸⁾。以上の報告では、循環器症状に心筋梗塞が含まれていたかどうか不明であるが、少なくともアレルギー性心筋梗塞の発症が年間10万人中10人の頻度を超える可能性は少ないように思われる。

アレルギー性心筋梗塞の発症機序

アナフィラキシーは、IgE依存性のI型アレルギー反応によっておこる場合と、IgEが関与しない場合があり、後者はアナフィラキシー様反応と呼ばれる。ある抗原に対しIgEを作りやすい体質のヒトでは、初回の抗原暴露で産生されたIgEがマスト細胞や好塩基球の表面にある高親和性IgE-Fcε受容体Iに結合する。この状態で2回目の抗原暴露がおこると、抗原によりIgE抗体が架橋されマスト細胞や好塩基球の活性化がおこりヒスタミン、ロイコトリエン、血小板活性化因子およびプロスタグランジンなどが放出される。これらのケミカルメディエーターが次なる炎症細胞に作用するとともに、好酸球、マクロファージおよびリンパ球からIgEと抗原の存在下に種々の生物活性物質が放出されI型アレルギー反応を炎症として修飾する。一方、アナフィラキシー様反応の機序はIgEを介さず、直接的なマスト細胞活性化の惹起、免疫複合体・補体活性化の関与、アラキドン酸代謝異常の関与などが考えられている。

アナフィラキシーの主体であるマスト細胞活性化によるケミカルメディエーターの遊離とアレルギー性心筋梗塞発症機序の関連性につき以下に考察する。

1. 冠動脈におけるマスト細胞の局在

間葉系細胞であるマスト細胞は前駆細胞の段階で骨髄から末梢血に移動し、組織に進入後増殖分化する。マスト細胞は定着組織により形質が異なり、結合組織マスト細胞、粘膜マスト細胞などと呼ばれ、心臓、血管を含む体の大部分の臓器に存在し、ヒト冠動脈壁にも存在する。

外傷死したヒト冠動脈において、マスト細胞は外膜に存在し、その数は正常部位に比し初期動脈硬化部位で有意に多かった⁹⁾。心筋梗塞剖検例の梗塞責

表 1 急性心筋梗塞発症前の慢性的暴露要因, 非特異的自覚症状, 発症様式, 発症状況および発症機序に
関与する要因 (塞栓, スパズム単独により発症する急性心筋梗塞を除く)

慢性的暴露要因	無し	高血圧 高脂血症 糖尿病 喫煙	潜在性感染 ・クラミジア肺炎 ・ヘルペスウイルス ・サイトメガロウイルス等
前駆的自覚症状	無し	急性慢性の精神的苦悩 体力消耗	インフルエンザ様症状 異常なだるさ
前駆的他覚所見	無し	CRP上昇	
発症様式	突然発症型	不安定狭心症先行型	
発症状況	<通常の状況> ・5%高度な運動中 ・35%日常活動中 ・50%安静時 ・10%睡眠中	<特殊な状況> ・強い全身血行動態刺激 a. 血清病 b. アレルギー c. 肺梗塞 d. 低血糖 e. 胸部外傷	・一般外科手術 ・脳卒中やTIA直後 ・コカイン乱用 ・若年者の麦角製剤服用 ・硝酸薬暴露解除 ・感染症蔓延・自然災害時
冠動脈背景	有意狭窄の有無	不安定化するプラークの有無	
引き金刺激	機械的刺激 化学的刺激	免疫学的刺激 感染性刺激	その他
血栓源性刺激	機械的刺激による プラーク破裂	機械的刺激以外の刺激による プラーク破裂またはびらん ・炎症の関与有り ・炎症の関与無し	(修飾要因; 血栓源性刺激に 強弱)
修飾因子	スパズム 微小血管収縮	凝固活性 線溶活性	
虚血に対する心臓反応	側副血行の有無	不整脈のおこりやすさ	

冠動脈において, マスト細胞の大部分は外膜に存在するが, その分布個数は1mm中内膜正常部位で19±8個, 非破裂プラーク部位41±12個, 破裂プラーク部位98±40個と破裂プラーク部位で最も多かった。また, 外膜の脱顆粒したマスト細胞の比率も破裂プラーク部位で最も高かった¹⁰⁾。アテローム性プラーク内でのマスト細胞は, 線維性被膜の肩部分と被膜中央部に存在するが肩部分の密度がより高かった¹¹⁾。このように, 破裂プラーク部位や, 破裂のおきやすいプラークの肩部分にマスト細胞が多くみられることは, マスト細胞活性化とプラークびらん・破裂との関連性を示唆する。

2. マスト細胞の活性化機序

マスト細胞活性化は以下の機序による。第一は, マスト細胞表面の高親和性IgE-Fcε受容体Iに結

合したIgEに抗原が反応し架橋形成を生じた場合, 第二は, マスト細胞に隣接するマクロファージやTリンパ球からヒスタミン遊離因子が遊離された場合である。その他, 補体(C3a, C5a)による刺激, toll-like receptorを介した細菌性ペプチドグリカンやリポ多糖類¹²⁾, アセチルサリチル酸¹³⁾などの薬剤等によっても活性化される。

感覚神経刺激によるマスト細胞活性化も報告されている。ラットの硬膜および舌のマスト細胞では三叉神経刺激により脱顆粒を示す形態変化がみられ¹⁴⁾, ラット膀胱のマスト細胞は精神的ストレスにより活性化され, これには感覚神経末端から分泌されるサブスタンスPが関与していた¹⁵⁾。すなわち, 何らかの原因で感覚神経が刺激されると, 感覚神経末端からサブスタンスPが遊離しマスト細胞に作用すると活性化がおこる。ヒトの冠動脈外膜でもマスト細胞

と感覚神経の接触所見がみられ、その頻度は動脈硬化部位で高い¹⁶⁾。この所見は、感覚神経刺激によるマスト細胞活性化がヒト冠動脈でも生じている可能性を示唆する。

急性の感情的ストレスは感覚神経を介してマスト細胞を活性化させる¹⁵⁾¹⁷⁾。また、アレルギー性鼻炎患者ではパブロフの条件反射が、鼻粘膜マスト細胞脱顆粒を反映するトリプターゼ分泌を亢進させる引き金になった¹⁸⁾。これらは、マスト細胞活性化に中枢神経系が関与することを示唆している。

3. 活性化マスト細胞からの遊離物質と心血管作用

活性化マスト細胞からの遊離物質には以下のものがある。顆粒由来ではヒスタミン、トリプターゼ、キマーゼ、セロトニン、細胞膜由来では血小板活性化因子やアラキドン酸代謝産物がある。その他、IL-6¹⁹⁾や腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor; TNF) α ²⁰⁾、マトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP) -1, MMP-9²¹⁾なども遊離される。

ヒスタミンの循環血中半減期は約8分で心血管系への作用には以下のものがある。冠動脈収縮作用²²⁾、感覚神経終末刺激作用²³⁾、血小板凝集作用²⁴⁾に加え、血管内皮細胞に対してはIL-6, IL-8などの前炎症性サイトカイン産生促進²⁵⁾やヒト大動脈内皮細胞と血管平滑筋細胞における組織因子の誘導作用²⁶⁾などがある。ヒスタミンは4つの受容体を介して作用する。H1受容体刺激は冠血管収縮、血管透過性亢進を、H2受容体刺激は冠血管拡張、心房レート増加および心房心室収縮性亢進をきたす²⁷⁾。H3受容体はシナプス前交感神経終末上にあり、その刺激は内因性ノルアドレナリン分泌を抑制する²⁸⁾。H4受容体はヒト好酸球²⁹⁾の走化性に関与する。

トリプターゼはMMP-1, 3を活性化し³⁰⁾³¹⁾アテローム性プラークの線維性被膜を分解し、びらん形成や破裂に重要な役割を果たす可能性がある³⁰⁾。血小板活性化因子は血小板凝集を促進すると共に、ロイコトリエンやトロンボキサンの遊離、冠動脈収縮作用を有する³²⁾。ロイコトリエンはミニプタで冠動脈微小血管収縮作用を示す³³⁾。

ヒト冠動脈プラークの肩の部分にはTNF α を含んだマスト細胞がみられる²⁰⁾。TNF α は血管内皮細胞の血管細胞接着分子1や細胞間接着分子1をアップレギュレートし、Tリンパ球のIL-2受容体を増加させ、マクロファージのIL-1, プロスタグランジンE2および過酸化水素産生を促進する³⁴⁾。これ

らは、マスト細胞から分泌されたTNF α がその場所の免疫反応を増強する可能性を示唆する。

4. 臨床的アレルギー症状のない虚血性心疾患と活性化マスト細胞遊離物質の関連

1) 虚血性心疾患以外の死亡例を含むヒト剖検心における動脈硬化

ヒト剖検例においてマスト細胞はプラークびらんや破裂部位の冠動脈のみならず、びらんや破裂のない冠動脈にも存在している³⁵⁾。冠動脈のアテローム性プラークの辺縁に存在するマスト細胞の大部分は細胞内にトリプターゼとキマーゼを含んでいる³⁵⁾。またアテローム性プラークの肩の部分にTNF α を含んだマスト細胞が多くみられる。トリプターゼはアテローム性プラークの線維性被膜を分解するMMP-3を活性化し、TNF α は冠動脈血栓形成に重要な役割を果たす前炎症性サイトカインである。これらがマスト細胞から分泌されると、炎症を活性化し安定プラークを不安定化させる可能性がある²⁰⁾。

2) 冠攣縮性狭心症

異型狭心症でヒスタミンは冠動脈攣縮を誘発する³⁶⁾。シメチジンによるH2受容体ブロック下にヒスタミンを冠動脈内投与しH1受容体を刺激すると、健常者では冠抵抗血管は拡張する。一方、冠攣縮性狭心症患者では心外膜冠動脈が収縮する³⁷⁾。異型狭心症活動期の患者では11例中8例で大心静脈血中のヒスタミン濃度が上昇していたのに対し8例の対照群では上昇していなかった。一方、アセチルコリン誘発スパズム発症中とその後ではヒスタミン濃度は上昇せず、3人の異型狭心症患者でヒスタミン濃度上昇が自然発作に先行していた³⁸⁾。また、心臓突然死した異型狭心症患者では、スパズム部位のマスト細胞密度が最も高かった³⁹⁾。以上より、冠攣縮性狭心症の一部では自然発作に血管壁マスト細胞から遊離されたヒスタミンが関与している可能性がある。

3) 急性冠症候群

不安定狭心症では自然発作後の血清トリプターゼ値は上昇しているが、エルゴノビンで誘発された異型狭心症発作では上昇しない⁴⁰⁾。また、ロイコトリエンやトロンボキサンは、非虚血性胸痛患者や安定狭心症患者に比べ不安定狭心症患者で有意に上昇しているが、安定狭心症患者の運動誘発心筋虚血では、誘発後6日間ロイコトリエンやトロンボキサンの変

化はみられなかった。したがって不安定狭心症患者でみられたアラキドン酸代謝産物の増加は虚血自体によるものではないと考えられる⁴¹⁾。これらの報告は不安定狭心症では何らかの刺激がマスト細胞を活性化させている可能性を示唆している

急性冠症候群患者において、血中のトリプターゼ⁴²⁾、ヒスタミン⁴³⁾、トロンボキサンやロイコトリエンなどのアラキドン酸代謝産物⁴⁴⁾およびIL-6⁴⁵⁾は、正常者に比べ有意に高値であった。これらの物質はいずれもマスト細胞の活性化と関連している可能性がある。以上より、急性冠症候群の一部において病態の不安定化とマスト細胞活性化の関連性が示唆される。

5. マスト細胞が冠動脈病変へ侵入するのは虚血事象発症の前か後か

マスト細胞が心筋梗塞発症前に病変部位に存在するか否かは重要な問題である。循環血液中にはマスト細胞の前駆細胞のみがあり、その前駆細胞が分泌顆粒を有するマスト細胞に分化するには数日から1週間かかる⁴⁶⁾⁴⁷⁾。心筋梗塞発症2日以内に死亡した患者で、プラークびらんまたは破裂部位のマスト細胞の浸潤程度は非責任血管内膜の約200倍であった³¹⁾とする報告は、マスト細胞が心筋梗塞発症前に責任病変に存在していた可能性を示唆する。

一方、急性冠動脈血栓を有する冠動脈のマスト細胞の数は多いが、器質化血栓部位では少ないとの報告もあり⁴⁸⁾、急性冠症候群にみられる安定期と不安定期でマスト細胞の分布密度が異なる可能性もある。

6. アレルギー性心筋梗塞発症機序とマスト細胞活性化

アナフィラキシーの病態のなかで、マスト細胞活性化によるケミカルメディエーターの遊離は鍵となる役割を果たしている。マスト細胞はヒト冠動脈に存在し、とくに動脈硬化部位に多くアテローム性プラークでは線維性被膜の肩の部分に多い¹¹⁾。また非アレルギー性心筋梗塞患者ではあるが、プラークびらんまたは破裂部位のマスト細胞の浸潤程度は非責任血管内膜の約200倍であった³¹⁾。急性冠症候群ではマスト細胞から遊離され得るケミカルメディエーターの上昇がみられ、異型狭心症では³⁸⁾、アセチルコリン誘発発作でみられなかった血中ヒスタミン濃度上昇が自然発作時にみられ、少数例ではあるがヒスタミン濃度上昇が自然発作に先行していた例も観

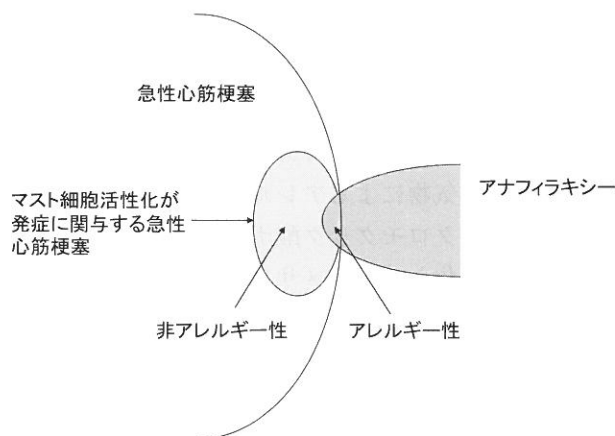


図1 アレルギー性急性心筋梗塞とマスト細胞活性化が発症に関与する臨床的非アレルギー性急性心筋梗塞の関係

察されている。さらに、マスト細胞から遊離するケミカルメディエーターは、アテローム性プラークの線維性被膜の脆弱化作用、血管内皮の組織因子誘導作用、血小板凝集能亢進作用、冠動脈収縮作用および冠微小血管収縮作用などを有している。

以上より、アレルギー性心筋梗塞発症に以下の過程の関与が推測される。すなわち、抗原暴露により、IgEを介するか抗原の直接作用により冠動脈壁の外膜およびプラーク部位に存在するマスト細胞活性化がおこる。次に、トリプターゼ、ヒスタミン、アラキドン酸代謝産物等のケミカルメディエーターが遊離し、アテローム性プラーク線維性被膜の脆弱化や冠動脈収縮による機械的刺激によるプラーク破裂またはびらん、血小板凝集能亢進などの血栓形成刺激により壁在血栓が形成される。さらに冠動脈収縮による冠血流低下が血栓成長を助長し冠動脈閉塞性血栓が形成される過程が推測される。

アナフィラキシーは多くみられるのに、なぜごく一部の人だけが心筋梗塞を発症するのかとの疑問がある。これには、抗原刺激によるマスト細胞活性化の程度、遊離ケミカルメディエーターが冠動脈収縮やプラークびらん、破裂を引き起こす閾値が存在する可能性、抗原刺激が加わった時点での患者側の冠動脈の状態など、多くの複合的条件が満たされた時に心筋梗塞が発症すると説明できるかもしれない。

7. 可能性のある治療標的としてのマスト細胞活性化

アレルギー性心筋梗塞の2次予防ではアナフィラキシーの原因抗原への暴露回避が第一に必要な

が、マスト細胞活性化抑制作用を主体とする薬剤が2次予防に使用される可能性もある。スタチンはマスト細胞の脱顆粒を抑制するとの報告がある⁴⁹⁾。また、Nemmarら⁵⁰⁾はハムスターを用いた実験で、ディーゼル車排気物によるアレルギー性の末梢血管血栓イベントがクロモグリク酸ナトリウムによるマスト細胞膜安定化とデキサメサゾンによる炎症抑制により減少することを示した。アレルギー反応中にみられる遊離物質は、臨床的アレルギー症状のない急性冠症候群患者の一部の血中や尿中においても増加している。このことは、マスト細胞活性化が発症機序に参与する一群の臨床的アレルギー症状のない急性心筋梗塞の存在を示唆している(図1)。これらの患者はアレルギー性急性心筋梗塞患者と同様に、その二次予防においてマスト細胞活性化過程が治療標的になるかもしれない。

[文献]

- 1) Nikolaidis LA, Kounis NG, Gradman AH. Allergic angina and allergic myocardial infarction: a new twist on an old syndrome. *Can J Cardiol* 2002; 18: 508-11.
- 2) Kounis NG. Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): a natural paradigm? *Int J Cardiol* 2006; 110: 7-14.
- 3) Sinkiewicz W, Sobanski P, Bartuzi Z. Allergic myocardial infarction. *Cardiol J* 2008; 15: 220-5.
- 4) Gikas A, Lazaros G, Kontou-Fili K. Acute ST-segment elevation myocardial infarction after amoxicillin-induced anaphylactic shock in a young adult with normal coronary arteries: a case report. *BMC Cardiovasc Disord* 2005; 5: 6.
- 5) Helbling A, Hurni T, Mueller UR et al. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 285-90.
- 6) Fisher MM, Baldo BA. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anesthesia in Australia. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993; 12: 97-104.
- 7) Laxenaire MC, Mertes PM. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. *Br J Anaesth* 2001; 87: 549-58.
- 8) Brown SG, Blackman KE, Stenlake V et al. Insect sting anaphylaxis; prospective evaluation of treatment with intravenous adrenaline and volume resuscitation. *Emerg Med J* 2004; 21: 149-54.
- 9) Atkinson JB, Harlan CW, Harlan GC et al. The association of mast cells and atherosclerosis: a morphologic study of early atherosclerotic lesions in young people. *Hum Pathol* 1994; 25: 154-9.
- 10) Laine P, Kaartinen M, Penttila A et al. Association between Myocardial Infarction and the Mast Cells in the Adventitia of the Infarct-Related Coronary Artery. *Circulation* 1999; 99: 361-9.
- 11) Kaartinen M, Penttila A, Kovanen PT. Accumulation of activated mast cells in the shoulder region of human coronary atheroma, the predilection site of atheromatous rupture. *Circulation* 1994; 90: 1669-78.
- 12) McCurdy JD, Olynych TJ, Maher LH et al. Cutting edge: distinct Toll-like receptor 2 activators selectively induce different classes of mediator production from human mast cells. *J Immunol* 2003; 170: 1625-9.
- 13) Di Lorenzo G, Pacor ML, Vignola AM et al. Urinary metabolites of histamine and leukotrienes before and after placebo-controlled challenge with ASA and food additives in chronic urticaria patients. *Allergy* 2002; 57: 1180-6.
- 14) Dimitriadou V, Buzzi MG, Moskowitz MA et al. Trigeminal sensory fiber stimulation induces morphological changes reflecting secretion in rat dura mater mast cells. *Neuroscience* 1991; 44: 97-112.
- 15) Spanos C, Pang X, Ligris K et al. Stress-induced bladder mast cell activation: implications for interstitial cystitis. *J Urol* 1997; 157: 669-72.
- 16) Laine P, Naukkarinen A, Heikkila L et al. Adventitial Mast Cells Connect With Sensory Nerve Fibers in Atherosclerotic Coronary Arteries. *Circulation* 2000; 101: 1665-9.
- 17) Huang M, Pang X, Letourneau R et al. Acute

- stress induces cardiac mast cell activation and histamine release, effects that are increased in Apolipoprotein E knockout mice. *Cardiovasc Res* 2002 ; 55 : 150-60.
- 18) Gauci M, Husband AJ, Saxarra H et al. Pavlovian conditioning of nasal tryptase release in human subjects with allergic rhinitis. *Physiol Behav* 1994 ; 55 : 823-5.
- 19) Gagari E, Tsai M, Lantz CS et al. Differential release of mast cell interleukin-6 via c-kit. *Blood* 1997 ; 89 : 2654-63.
- 20) Kaartinen M, Penttila A, Kovanen PT. Mast Cells in Rupture-Prone Areas of Human Coronary Atheromas Produce and Store TNF- α . *Circulation* 1996 ; 94 : 2787-92.
- 21) Lindstedt KA, Kovanen PT. Mast cells in vulnerable coronary plaques: potential mechanisms linking mast cell activation to plaque erosion and rupture. *Curr Opin Lipidol* 2004 ; 15 : 567-73.
- 22) Genovese A, Spadaro G. Highlights in cardiovascular effects of histamine and H₁-receptor antagonists. *Allergy* 1997 ; 52 : 67-78.
- 23) Martins MA, Shore SA, Drazen JM. Release of tachykinins by histamine, methacholine, PAF, LTD₄, and substance P from guinea pig lungs. *Am J Physiol* 1991 ; 261 : L449-55.
- 24) Masini E, Di Bello MG, Raspanti S et al. The role of histamine in platelet aggregation by physiological and immunological stimuli. *Inflamm Res* 1998 ; 47 : 211-20.
- 25) Li Y, Chi L, Stechschulte DJ et al. Histamine-induced production of interleukin-6 and interleukin-8 by human coronary artery endothelial cells is enhanced by endotoxin and tumor necrosis factor- α . *Microvasc Res* 2001 ; 61 : 253-62.
- 26) Steffel J, Akhmedov A, Greutert H et al. Histamine induces tissue factor expression: implications for acute coronary syndromes. *Circulation* 2005 ; 112 : 341-9.
- 27) Bristow MR, Ginsburg R, Harrison DC. Histamine and the human heart: the other receptor system. *Am J Cardiol* 1982 ; 49 : 249-51.
- 28) Chrusch C, Sharma S, Unruh H et al. Histamine H₃ receptor blockade improves cardiac function in canine anaphylaxis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 1142-9.
- 29) Ling P, Ngo K, Nguyen S et al. Histamine H₄ receptor mediates eosinophil chemotaxis with cell shape change and adhesion molecule upregulation. *Br J Pharmacol* 2004 ; 142 : 161-71.
- 30) Johnson JL, Jackson CL, Angelini GD et al. Activation of matrix-degrading metalloproteinases by mast cell proteases in atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998 ; 18 : 1707-15.
- 31) Kovanen PT, Kaartinen M, Paavonen T. Infiltrates of Activated Mast Cells at the Site of Coronary Atheromatous Erosion or Rupture in Myocardial Infarction. *Circulation* 1995 ; 92 : 1084-8.
- 32) Feuerstein G, Rabinovici R, Leor J et al. Platelet-activating factor and cardiac diseases: therapeutic potential for PAF inhibitors. *J Lipid Mediat Cell Signal* 1997 ; 15 : 255-84.
- 33) Tomoike H, Egashira K, Yamada A et al. Leukotriene C₄-and D₄-induced diffuse peripheral constriction of swine coronary artery accompanied by ST elevation on the electrocardiogram: angiographic analysis. *Circulation* 1987 ; 76 : 480-7.
- 34) Wong GHW, Goeddel DV. Tumor necrosis factor. In: Zembala M, Asherson GL eds, *Human Monocytes*. San Diego, Calif : Academic Press ; 1989 : p195-215.
- 35) Kaartinen M, Penttila A, Kovanen PT. Mast cells of two types differing in neutral protease composition in the human aortic intima. Demonstration of tryptase- and tryptase/chymase-containing mast cells in normal intimas, fatty streaks, and the shoulder region of atheromas. *Arterioscler Thromb* 1994 ; 14 : 966-72.
- 36) Ginsburg R, Bristow MR, Kantrowitz N et al. Histamine provocation of clinical coronary artery spasm: implications concerning pathogenesis of variant angina pectoris. *Am Heart J* 1981 ; 102 : 819-22.
- 37) Vigorito C, Poto S, Picotti GB et al. Effect of activation of the H₁ receptor on coronary hemodynamics in man. *Circulation* 1986 ; 73 : 1175-82.
- 38) Sakata Y, Komamura K, Hirayama A et al.

- Elevation of the plasma histamine concentration in the coronary circulation in patients with variant angina. *Am J Cardiol* 1996 ; 77 : 1121–6 .
- 39) Forman MB, Oates JA, Robertson D et al. Increased adventitial mast cells in a patient with coronary spasm. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 1138–41
- 40) Cuculo A, Summaria F, Schiavino D et al. Tryptase levels are elevated during spontaneous ischemic episodes in unstable angina but not after the ergonovine test in variant angina. *Cardiologia* 1998 ; 43 : 189–93.
- 41) Cipollone F, Ganci A, Greco A et al. Modulation of aspirin-insensitive eicosanoid biosynthesis by 6-methylprednisolone in unstable angina. *Circulation* 2003 ; 107 : 55–61.
- 42) Filipiak KJ, Tarchalska-Krynska B, Opolski G et al. Tryptase levels in patients after acute coronary syndromes: the potential new marker of an unstable plaque? *Clin Cardiol* 2003 ; 26 : 366–72.
- 43) Clejan S, Japa S, Clemetson C et al. Blood histamine is associated with coronary artery disease, cardiac events and severity of inflammation and atherosclerosis. *J Cell Mol Med* 2002 ; 6 : 583–92.
- 44) Takase B, Maruyama T, Kurita A et al. Arachidonic acid metabolites in acute myocardial infarction. *Angiology* 1996 ; 47 : 649–61.
- 45) Deliargyris EN, Raymond RJ, Theoharides TC et al. Sites of interleukin-6 release in patients with acute coronary syndromes and in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2000 ; 86 : 913–8 .
- 46) Irani AM, Nilsson G, Miettinen U et al. Recombinant human stem cell factor stimulates differentiation of mast cells from dispersed human fetal liver cells. *Blood* 1992 ; 80 : 3009–21.
- 47) Valent P, Spanblochl E, Sperr WR et al. Induction of differentiation of human mast cells from bone marrow and peripheral blood mononuclear cells by recombinant human stem cell factor/kit-ligand in long-term culture. *Blood* 1992 ; 80 : 2237–45.
- 48) Pomerance A. Peri-arterial mast cells in coronary atheroma and thrombosis. *J Pathol Bacteriol* 1958 ; 76 : 55–70.
- 49) Fujimoto M, Oka T, Murata T et al. Fluvastatin inhibits mast cell degranulation without changing the cytoplasmic Ca²⁺ level. *Eur J Pharmacol* 2009 ; 602 : 432–8 .
- 50) Nemmar A, Hoet PH, Vermylen J et al. Pharmacological stabilization of mast cells abrogates late thrombotic events induced by diesel exhaust particles in hamsters. *Circulation* 2004 ; 110 : 1670–7 .