

## ミニレビュー

## 気道分泌の調節機構と病態生理

玉置 淳

**要旨：**喀痰の増加は、急性・慢性気道感染、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、慢性気管支炎、喘息などの呼吸器疾患で最も頻繁にみられる症候の1つであるが、かかる気道分泌亢進の病態生理は不明な点が多い。気管支内腔の過剰な気道分泌物は気道クリアランスの低下に基づく生体防御機能の障害を引き起こし、また閉塞性換気障害を増悪させ窒息の原因ともなりうる。気道液は主に粘膜下腺や杯細胞由来の粘液糖蛋白と気道上皮細胞由来の水分より構成されており、これらの分泌能は自律神経系やケミカルメディエーターをはじめ様々な因子による制御を受けている。したがって、気道過分泌あるいはそれに随伴する粘液線毛輸送障害の治療では、個々の病態における分泌異常のメカニズムを十分把握したうえで薬剤を選択する必要がある。

**キーワード：**粘液線毛輸送，粘液糖蛋白，イオン輸送，気道上皮細胞，粘液調節薬

mucociliary transport, mucus glycoprotein, ion transport, mucoregulator

## はじめに

慢性気管支炎は“2年以上にわたる持続的な痰の喀出”で定義されるように慢性的な気道分泌亢進を主徴とする代表的な疾患である。また、気管支拡張症やびまん性汎細気管支炎も喀痰量は多く、これら慢性気道炎症性疾患における過剰な気道液は喀痰喀出障害をきたすとともに、反復する気道感染を助長し疾患の急性増悪の要因となる。さらに、気管支喘息においても、気道閉塞症状の発現に重要な役割を果たす因子として気道炎症や気道分泌の増加が挙げられる。実際、喘息患者の多くで気道分泌は亢進しており、またこれに伴って、肺における生体防御機構の1つである粘液線毛輸送も障害されている<sup>1)</sup>。さらに、喘息死の原因の大半が気道内に貯留した分泌物による窒息であること、気道分泌の程度と慢性閉塞性肺疾患の長期予後との相関が認められること<sup>2)</sup>などを勘案すると、気道分泌や粘液線毛輸送のメカニズムを理解することは、上記疾患の病態を把握し適切な治療を行ううえで不可欠である。

## 気道分泌液の構成要素

健康人における気道分泌量は1日あたり10~100 mlであり、その成分は、水分(84~94%)、蛋白(1~5%)、脂質(0.8~3.1%)、炭水化物(0.9~1.1%)、および灰分(0.7~1.1%)である。これは気道粘膜表面においてゾル層とゲル層の2層を形成し、前者はそのほとんどが気道上皮細胞由来の水分より成り、後者は粘膜下腺あるいは

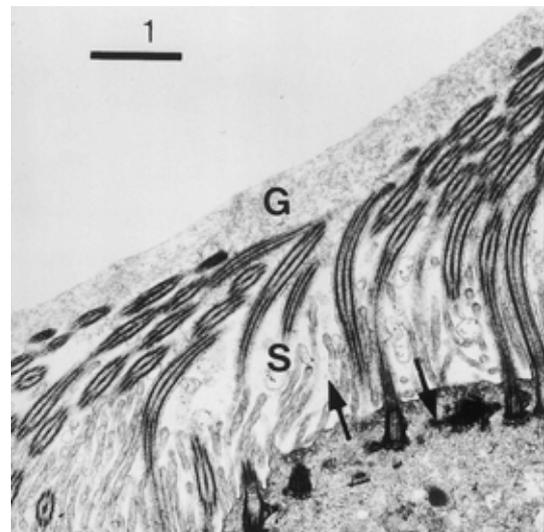


Fig. 1 Transmission electron micrograph showing that human bronchial mucosa is covered by airway surface fluid consisting of gel phase (G) and sol phase (S). Water can be absorbed or secreted across the epithelium together with ion transport (arrows). Calibration bar = 1  $\mu$ m.

杯細胞より分泌される粘液糖蛋白が主要な構成要素となる(図1)。粘液糖蛋白の分子量は20万~200万で、中心にセリン、スレオニン、アラニンなどのアミノ酸が位置し、その周囲に多数のオリゴサッカライド鎖が付着した構造を呈する<sup>3)</sup>。

気道分泌液の働きは、気道粘膜表面を被覆し生体における外界との物理的バリアーとしての意義を有するのみならず、線毛運動との協調作用により異物を運搬し排出

させる粘液線毛輸送や、局所の湿度の維持などに寄与している。さらに、粘液に含まれる分泌型 IgA, ラクトフェリン, リゾチームなどは肺における感染防御機構としての役割を担っている<sup>4)</sup>。最近では、気道上皮細胞への細菌の付着が気道の Na 濃度により調節されることも報告され、とくに嚢胞線維症に伴う慢性気道感染のメカニズムとして注目されている<sup>5)</sup>。

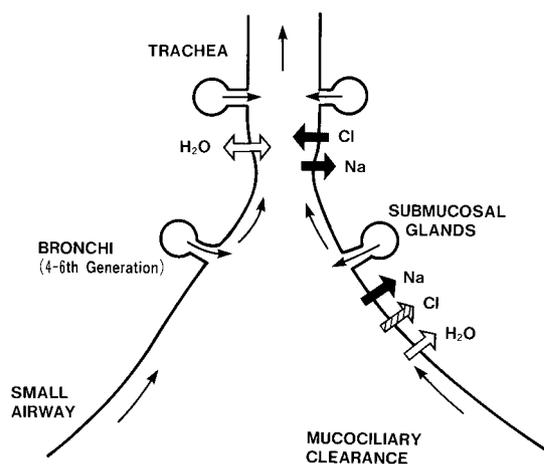


Fig. 2 Secretion and absorption of electrolytes, water and mucus across airway mucosa. Airway surface fluid secreted from alveolar epithelium is transported by mucociliary systems, and absorbed in small airways through a conductive process. In the central airway, Cl can be secreted or absorbed, which determines the direction of water movement.

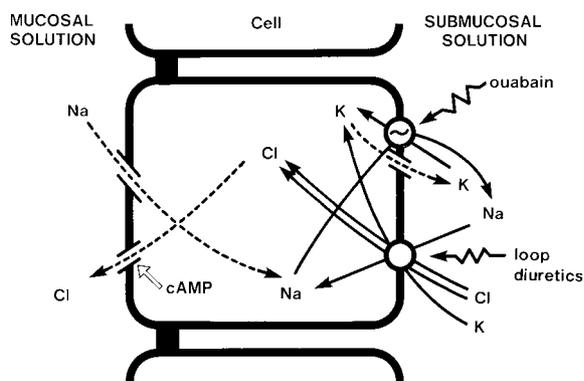


Fig. 3 Ion transport properties of airway epithelium in the central airways. Intracellular cAMP stimulates the opening of Cl channel on the apical membrane. Na pump (Na-K-ATPase) and Na-K-Cl cotransporter are sensitive to ouabain and loop diuretics, respectively. Absorption of Na and secretion of Cl create electrochemical potential gradient, which in turn stimulates water movement across the airway epithelium.

## 粘液分泌と水分分泌

粘液糖蛋白は杯細胞と粘膜下腺より分泌され、慢性気管支炎や喘息患者の気道ではこれらの過形成が認められる。とくに喘息重積発作の剖検例では細気管支における杯細胞の増生が著明であり<sup>6)</sup>、これによる分泌亢進が粘液栓を形成し病態悪化の原因となる可能性が指摘されている。また、喘息患者では粘膜下腺の肥大もみられるが、慢性気管支炎においては粘液細胞に比較して漿液細胞の数が相対的に減少しているのに対し、喘息ではこれらの細胞数の比は一定に保たれている。このような杯細胞増生や粘膜下腺の肥大の原因は不明であるが、おそらく好酸球やTリンパ球由来のサイトカインにより上皮基底細胞の異常な分化が誘導されるものと思われる。

気道粘膜を介する水分の移動は、気道上皮細胞の有するイオン輸送の機能に依存する。すなわち、肺泡や細気管支で気腔内に分泌される水分は、線毛運動により中枢側に運搬される過程で、気管支上皮細胞による NaCl の吸収に伴い漿膜側に再吸収される。一方、中枢部気道においては、Na 吸収や Cl 分泌によって管腔側と漿膜側の間に電気化学的勾配 (electrochemical potential gradient) が生ずる (図2)。たとえば、Cl の分泌が起こると管腔側は漿膜側に比較して電氣的に負となり、その電気化学的勾配は主に tight junction を介する Na の管腔側への拡散を促し、その結果、細胞間に浸透圧差が生じ二次的な水分分泌が惹起される<sup>7)</sup>。逆に、漿膜側への Na 吸収が起こると、二次的な水分吸収が促進され気道内水分量の減少が招来される。

図3に、比較的中枢部の気道粘膜上皮細胞における細胞内イオン動態を示す。末梢気道より運搬されてくる気道液の Na 濃度は細胞内濃度に比して高いため、上皮細胞の管腔側粘膜 (apical membrane) に存在する amiloride 感受性 Na チャネルを通じて細胞内に吸収される。次いで、細胞内に取り込まれた Na は漿膜側粘膜 (basolateral membrane) に存在する Na ポンプ (Na - K - ATPase) により濃度勾配に逆らって漿膜側に吸収され、同時に漿膜側 K の細胞内流入が起こる。これによって生ずる電気化学的勾配の変化は、漿膜側に局在する Na-K-Cl cotransporter からの Na, K, Cl の細胞内流入を惹起させる。さらに、細胞内に蓄積された Na と K はそれぞれ Na ポンプと K チャネルより再び漿膜側に排出される。一方、電気化学的平衡レベルを越えて集積した Cl は管腔側 Cl チャネルを介して気腔に分泌される。Cl の分泌は、細胞間通路 (paracellular pathway) から Na を引き寄せ管腔側の浸透圧を増加させ、これにより水分分泌が起こり粘弾性の低い喀痰の増加が招来される。これまでに、気道上皮におけるイオン輸送の異常が疾患の原因として確立されているものは嚢胞線維症のみである。しかし、様々なケミカルメディエーターや神経ペプチド、エンドトキシンなどがイオンチャネルの開口に影

Table 1 Regulation of airway mucus secretion and epithelial ion transport

	Mucus secretion	Na absorption	Cl secretion
I . Neurotransmitters			
Parasympathetic			
Acetylcholine		NE	
Sympathetic			
Adrenaline		NE	
Noradrenaline		NE	NE
II . Neuropeptides			
Tachykinin			
VIP		NE	
NO		?	
III . Arachidonate matabolites			
PGD <sub>2</sub>		NE	
PGE <sub>2</sub>		NE	
PGF <sub>2</sub>			
TxA <sub>2</sub>	NE	NE	NE
LTB <sub>4</sub>		NE	NE
LTC <sub>4</sub>		NE	
LTD <sub>4</sub>		NE	
15-HETE		NE	NE
IV . Chemical mediators			
Histamine			
Bradykinin		NE	
Endothelin		NE	
PAF		NE	
Serotonin	?		
Angiotensin II	?	NE	
MBP	?	NE	

: Stimulation, : Inhibition, NE : No effect

響を与えることから、喘息や慢性気道感染における気道分泌亢進にも上皮細胞のイオン輸送の破綻が関与している可能性がある。

また近年、水分分泌に関わる膜輸送体の1つとして aquaporin (AQP) water channel が注目されている。これは水を選択的に通すチャネルであり、肺では肺上皮細胞で AQP-1 と AQP-5 が、また気道上皮細胞では AQP-4 の局在が報告されている<sup>8)</sup>。これらはある刺激により細胞内小胞より管腔側膜上に移動し、その結果管腔側粘膜の水透過性が亢進するが、その病態生理学的意義は未だ不明である。

### 気道分泌の制御と病態

気道粘膜組織には自律神経が密に分布しており、また同部に存在する炎症細胞は外的刺激を受けると様々なケミカルメディエーターを遊離する。粘液および水分分泌細胞の分泌機能はこれらの要素による密接な制御を受けている(表1)。

#### 1. 自律神経系による制御

粘液分泌細胞の近傍には、副交感神経遠心線維や交感神経線維をはじめ、非アドレナリン非コリン作動性神経線維、知覚神経C線維などが存在する。副交感神経の

興奮は杯細胞分泌を増やし<sup>9)</sup>、また粘膜下腺の粘液細胞・漿液細胞両者のムスカリン受容体を刺激し粘液糖蛋白分泌を亢進させる。さらに、副交感神経は気道粘膜の上皮間電位差 (transepithelial potential difference) の維持に関わっており<sup>10)</sup>、上皮細胞からの水分分泌を増加させる方向に働いている。交感神経系のうちβ受容体を介する刺激を受けると、漿液細胞に比較して粘液細胞の機能がより選択的に亢進するため、気道液中の粘液糖蛋白濃度は上昇し喀痰の粘弾性が増加する<sup>11)</sup>。近年問題となっているβ刺激薬過剰使用に伴う喘息死の増加も、粘稠な分泌物による窒息がその要因である可能性がある。一方、α受容体を介する場合は漿液細胞がその主たる標的細胞であり、したがって水分分泌の増加が起こり気道液の糖蛋白濃度は相対的に減少し喀痰の粘稠度は低下する。喘息や慢性閉塞性肺疾患では一般に副交感神経の緊張が高まっており、これが本疾患における気道分泌亢進に関与しているかもしれない。抗コリン薬の吸入により喘息患者の喀痰量が減少するという臨床成績は上記の仮説の妥当性を支持するものであろう<sup>12)</sup>。

非アドレナリン非コリン作動性神経系の神経伝達物質として、サブスタンスPはおそらく気道炎症において軸索反射 (axon reflex) を介し知覚神経C線維より遊

離され、杯細胞および粘膜下腺のNK<sub>1</sub>受容体を刺激し粘液分泌を増加させるとともに<sup>13,14</sup>気道上皮細胞からの水分分泌の増加も引き起こす<sup>15</sup>。気道分泌機能に対するNOの効果については未だ不明な点が多いが、これまでの報告では粘液分泌に対しては概して抑制的に作用しているようであるが、Cl分泌は増加させる<sup>16</sup>。

## 2. ケミカルメディエーターの影響

気道粘膜に肥満細胞、マクロファージ、好中球、好酸球などが集積するような病態では、これら炎症細胞より遊離される様々なケミカルメディエーターが粘液および水分分泌に多大な影響を与える<sup>17,18</sup>。とりわけヒスタミンは即時型喘息反応の発現に中心的な役割を担っており、粘膜下腺や杯細胞のH<sub>2</sub>受容体刺激を介し粘液糖蛋白を亢進させ<sup>19</sup>、また気道上皮細胞ではH<sub>1</sub>受容体を介するNa吸収の抑制とCl分泌の亢進により水分分泌の増加をもたらす<sup>20</sup>。

アラキドン酸代謝産物のうち、プロスタグランジン(PG)<sub>D2</sub>とPGF<sub>2α</sub>は粘液分泌を亢進させることが知られており、とくに後者の効果には迷走神経反射の関与が推測されている。一方、PGE<sub>2</sub>はヒト粘膜下腺からの糖蛋白分泌に対し抑制効果を示し、トロンボキサンは粘液分泌に影響を及ぼさない。リポキシゲナーゼ系については、ロイコトリエン(LT)B<sub>4</sub>、LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>、15 HETEなどが気道分泌を増加させる<sup>21</sup>。血小板活性化因子は、粘膜下腺からの粘液糖蛋白分泌や上皮細胞における水分分泌に対し強力な亢進作用を有する<sup>22</sup>。エンドセリン、セロトニン、アンギオテンシンIIなども気道上皮細胞からのCl分泌を刺激し気道液を増加させることが知られている<sup>23-25</sup>。また、様々な気道炎症の動物モデルでは、粘液分泌亢進の原因物質として、細菌由来のプロテアーゼ、好酸球由来のペルオキシダーゼ(EPO)、好中球由来のエラスターゼ、カテプシンGなどが想定されている<sup>26-28</sup>。

## 粘液線毛輸送障害

気道における粘液線毛輸送は、上皮細胞の線毛運動や、気道液の量およびそのレオロジカルな性状によって規定され、喘息病態ではこれらの要素の異常が存在するため一般に気道クリアランスは低下している。また、その程度は末梢気道においてより著明であり、閉塞性換気障害が強いほど粘液線毛輸送の障害も強い<sup>1</sup>。

喘息患者に抗原の吸入チャレンジを行うと粘液線毛輸送は低下し、またその効果はcromoglycateやLTアンタゴニストの前処置で抑制されることより、肥満細胞由来のケミカルメディエーターとしてLTの関与が推測されている<sup>29</sup>。しかし、LTは上皮細胞に対する直接効果としてはむしろ線毛運動の増加作用を有しており、LTによる粘液線毛輸送抑制は気道収縮や粘液分泌の亢進に伴う二次的なものと考えられている。一方、肥満細胞よりIgE依存性に遊離されるアデノシンは、気道上皮細胞A<sub>1</sub>受容体を介して線毛運動を抑制することから<sup>30</sup>、アトピー型喘息において粘液線毛輸送障害をきたす原因物質の1つに挙げられている。

慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎では、とくに急性増悪期に気道クリアランスの低下が顕著である。その機序については、Immotile cilia症候群における線毛運動不全は別として、おそらく粘稠な気道分泌物や上皮細胞傷害に基づくものと思われる。

## 気道分泌異常の治療

気道液過多を呈する患者の管理は、まずその原因が明らかでない場合には根本的な対策、例えば大気汚染物質や抗原暴露からの回避、気道感染に対する抗生剤の投与などを行い、併せて気道閉塞や感染の予防のため体位ドレナージによる去痰を図らなければならない。また気道分泌亢進の薬物治療の目的は、概して、気道分泌量を減少

Table 2 Drugs that modify airway secretion and mucociliary transport

1. Drugs that inhibit airway secretion	
1) Anticholinergic agents	Ipratropium, Oxitropium
2) Histamine antagonists	Pyrilamine
3) Glucocorticosteroid	Dexamethasone, PSL
4) NSAID	Aspirin, Indomethacin
5) Others	Erythromycin, FK-506
2. Drugs that change mucus composition	
1) Diluents	Water, Amiloride, UTP
2) Mucolytic agents	Acetylcystein
3) Drugs that increase elasticity	KI-111
3. Ciliary stimulators	
1) Sympathomimetics	Fenoterol, Procaterol
2) Xanthine derivatives	Theophylline, Emprophylline
3) Herbal medicine	Saiboku-To
4) Antibiotics	Erythromycin, Clarithromycin

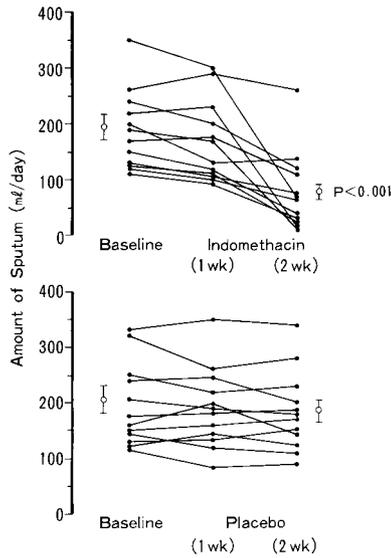


Fig. 4 Individual values for daily sputum production before (baseline) and during (1 wk and 2 wk) inhalation of indomethacin (upper panel) or placebo (lower panel) in patients with chronic bronchitis, bronchiectasis, and diffuse panbronchiolitis.

させるとともに、気道液の物理化学的性状を変化させることにより適切な粘弾性を保持し、上皮細胞の線毛運動との協調による粘液線毛輸送を改善させることにある<sup>31)</sup>。具体的には、喀痰の粘稠度が高いために喀出が困難な症例に対しては、粘液糖蛋白の分泌や水分の吸収を抑制するか、あるいは水分分泌を刺激することにより気道液のhydrationを増加させる。一方、ブロンコレアのように粘弾性が極端に低い気道液には逆の治療方針を考慮する必要がある。

気道分泌異常の治療に用いられる薬剤は表2に示すように、その作用機序の相違から、1. 気道分泌を抑制す

るもの、2. 粘液の構成を変化させ痰の粘弾性に影響を与えるもの、3. 上皮細胞の線毛運動を賦活し粘液線毛輸送を亢進させるもの、の3群に大別される。本項では、このうち最近のトピックスとなっている薬剤について述べる。

### 1) 抗コリン薬

気道上皮細胞のCl分泌機能は、in vivoでは副交感神経による制御を受けている<sup>10)</sup>。したがって、抗コリン薬はCl分泌を抑制し、また粘膜下腺に対しては、粘液細胞と漿液細胞の両者の機能を抑制することにより気道分泌量を減少させる。とくにイプラトロピウム、オキシトロピウムの吸入は、従来の抗コリン薬に比較して副作用が少なく強力な気道拡張作用を有するため、気道分泌の亢進を示す喘息や慢性閉塞性肺疾患症例に有用と考えられる<sup>12)</sup>。しかし、in vivoにおける粘液線毛輸送に対する効果は不明であり、排痰という観点からの評価については今後の検討が必要である。

### 2) 非ステロイド性抗炎症薬

近年、気道過分泌に対する非ステロイド性抗炎症薬の効果が注目されている。インドメサシンは、気道上皮細胞の線毛運動を亢進させ、また内因性のとくにPGE<sub>2</sub>産生を抑制することにより、Clチャンネルの開口を抑制し管腔側へのCl分泌を減少させ気道液水分量を減らす。さらに、本薬剤は粘膜下腺によるPG依存性の粘液分泌も減少させることから、多量の喀痰を有する慢性難治性気道感染症に有効である。図4、表3に示すように、インドメサシンの吸入は慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎患者の喀痰量を著明に減少させ、閉塞性換気障害や呼吸困難感の改善をもたらす<sup>32)</sup>。

### 3) 抗菌薬

びまん性汎細気管支炎をはじめ、慢性副鼻腔炎や滲出性中耳炎などの慢性難治性感染症における分泌亢進に対し、マクロライド系抗生物質の少量長期投与が有効である。とくにエリスロマイシンやクラリスロマイシンなど

Table 3 Valuesw before and after 14 days of treatment with indomethacin or placebo

	Indomethacin Group			Placebo Group		
	Before	After	Difference	Before	After	Difference
Sputum						
Wet weight, g/day	189 ± 19	95 ± 21	p < 0.001	173 ± 22	170 ± 22	NS
%SC	2.2 ± 0.7	4.3 ± 0.9	p < 0.01	1.9 ± 0.6	2.3 ± 0.5	NS
Log <sub>10</sub> CFU bacteria/g	7.5 ± 0.7	7.8 ± 0.6	NS	8.3 ± 0.8	8.1 ± 0.4	NS
Borg's ratio scale	7.1 ± 0.5	4.5 ± 0.4	p < 0.01	6.6 ± 0.4	6.4 ± 0.5	NS
VC, %pred	81.8 ± 2.5	82.6 ± 2.4	NS	86.3 ± 3.5	85.5 ± 3.1	NS
FEV <sub>1</sub> , %pred	69.1 ± 3.8	72.7 ± 3.6	NS	76.2 ± 4.2	75.6 ± 3.9	NS
ESR, mm/h	22 ± 3	22 ± 3	NS	19 ± 3	24 ± 5	NS
WBC/mm <sup>3</sup>	6,600 ± 400	6,500 ± 400	NS	7,200 ± 400	6,900 ± 500	NS

Definitions of abbreviations : %SC = percent solid composition ; CFU = colony-forming units ; ESR = erythrocyte sedimentation rates ; WBC = white blood cell counts ; NS = not significant.

Values are means ± SEM ; n = 13 for indomethacin group, n = 12 for placebo group.

の14員環系マクロライドは抗炎症効果や免疫調節作用を有しており、これらの非抗菌作用が本薬剤の臨床効果に反映されるものと想定されている。これらマクロライドは、気道線毛運動を亢進させるとともに粘膜下腺や杯細胞からの粘液糖蛋白分泌を減少させ、また上皮細胞を介するCl分泌も抑制する<sup>33)~36)</sup>。慢性気道炎症に対しクラリスロマイシンを長期投与した我々の検討では、投与開始5~6週後に喀痰量はおよそ半分となったが、喀痰のレオロジカルな性状を大きく変化させることはなかった<sup>37)</sup>。したがって本薬剤は、喀痰量の減少や粘液線毛輸送能の改善をもたらすものと考えられる。その詳細な作用機序は未だ不明な点が多いが、最近、細胞内Ca<sup>2+</sup>動態や核内転写因子をターゲットとした研究が推められている。また最近、ゲンタマイシン吸入の有用性も報告されている<sup>38)</sup>。本薬剤は気道局所に浸潤した好中球の機能を抑制し粘液糖蛋白分泌を減少させるものと推測されている。

#### 4) UTP

UTP (uridine 5' triphosphate) は、気道上皮細胞のP<sub>2u</sub>受容体を刺激し、phospholipase Cの活性化を介し細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の増加を引き起こす。よって、気道上皮細胞のCa<sup>2+</sup>依存性Clチャネルが開口し水分分泌が惹起される。最近Olivierら<sup>39)</sup>は、ヒトにUTPを吸入させることにより気道クリアランスが著明に改善したと報告しており、喘息をはじめ粘液線毛輸送障害を有する症例に対する新しい治療法として注目される。

### おわりに

喀痰の増加やその喀出困難は、日常の呼吸器疾患診療で最も頻繁に遭遇する症候の1つである。その病態生理のメカニズムについては、近年の細胞生物学および分子生物学的手法の発展に伴い、基礎的研究が急速な進展をみせている。本稿が、気道分泌に対する読者の興味を喚起し、気道分泌亢進の病態の理解や臨床応用に少しでもお役に立てば幸いである。

### 文 献

- 1) Wanner A, Salathé M, O'Riordan TG: Mucociliary clearance in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1868-1902.
- 2) Annesi I, Kauffmann F: Is respiratory mucus secretion really an innocent disorder? *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 688-693.
- 3) Kaliner M, Marom Z, Patow C, et al: Human respiratory mucus. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 318-323.
- 4) Widdicombe J: Relationships among the composition of mucus, epithelial lining liquid, and adhesion of microorganisms. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 2088-2093.
- 5) Smith JJ, Travis SM, Greenberg EP, et al: Cystic fi-

- brosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell* 1996; 19: 229-236.
- 6) Aikawa T, Shimura S, Sasaki H, et al: Marked goblet cell hyperplasia with mucus accumulation in the airways who died of severe acute asthma attack. *Chest* 1992; 101: 916-921.
- 7) Welsh MJ: Electrolyte transport by airway epithelia. *Physiol Rev* 1987; 67: 1143-1184.
- 8) Folkesson HG, Matthay MA, Frigeri A, et al: Transepithelial water permeability in microperfused distal airways: evidence for channel-mediated water transport. *J Clin Invest* 1996; 97: 664-671.
- 9) Tokuyama K, Kuo HP, Rohde JAL, et al: Neural control of goblet cell secretion in guinea pig airways. *Am J Physiol* 1990; 259: L108-L115.
- 10) Tamaoki J, Chiyotani A, Tagaya E, et al: Cholinergic control of rabbit tracheal transepithelial potential difference in vivo. *Eur Respir J* 1996; 9: 1632-1636.
- 11) Nadel JA: Neural control of airway submucosal gland secretion. *Eur J Respir Dis* 1983; 64 (Suppl 128): 322-326.
- 12) Tamaoki J, Chiyotani A, Tagaya E, et al: Effect of long-term oxitropium bromide on airway secretion in chronic bronchitis and diffuse panbronchiolitis. *Thorax* 1994; 49: 545-548.
- 13) Kuo H-P, Rohde JAL, Tokuyama K, et al: Capsaicin and sensory neuropeptide stimulation of goblet cell secretion in guinea-pig trachea. *J Physiol* 1990; 431: 629-641.
- 14) Ramnarine SI, Hirayama Y, Barnes PJ, et al: 'Sensory-efferent' neural control of mucus secretion: characterization using tachykinin receptor antagonist in ferret trachea in vitro. *Br J Pharmacol* 1994; 113: 1183-1190.
- 15) Tamaoki J, Ueki IF, Widdicombe JH, et al: Stimulation of Cl secretion by neurokinin A and neurokinin B in canine tracheal epithelium. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 899-902.
- 16) Tamaoki J, Sakai A, Kondo M, et al: Role of nitric oxide in tachykinin-induced increase in potential difference of rabbit tracheal mucosa. *J Physiol* 1995; 488: 115-122.
- 17) Lundgren JD, Shelhamer JH: Pathogenesis of airway mucus hypersecretion. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 399-417.
- 18) Wagner U, von Wichert P: Control of mucus secretion in airways. *Respiration* 1991; 58: 1-8.
- 19) Tamaoki J, Nakata J, Takeyama K, et al: Histamine H<sub>2</sub> receptor-mediated airway goblet cell secretion and its modulation by histamine-degrading enzymes. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 233-238.
- 20) Marin MG, Davis B, Nadel JA: Effect of histamine on electrical and ion transport properties of tracheal epithelium. *J Appl Physiol* 1977; 42: 735-738.
- 21) Marin MG: Pharmacology of airway secretion.

- Pharmacol Rev 1986; 38: 273-289.
- 22) Tamaoki J, Sakai N, Isono K, et al: Effects of platelet-activating factor on bioelectric properties of cultured tracheal and bronchial epithelia. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 1042-1049.
- 23) Tamaoki J, Kanemura T, Kobayashi K, et al: Endothelin stimulates ciliary beat frequency and Cl secretion in canine cultured tracheal epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 4: 426-431.
- 24) Tamaoki J, Chiyotani A, Takemura H, et al: 5-Hydroxytryptamine inhibits Na absorption and stimulates Cl secretion across canine tracheal epithelial sheets. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 972-977.
- 25) Tamaoki J, Isono K, Chiyotani A, et al: Angiotensin II-1 receptor-mediated Cl secretion by canine tracheal epithelium. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1187-1191.
- 26) Somerville M, Richardson PS, Rutman A, et al: Stimulation of secretion into human and feline airways by *Pseudomonas aeruginosa* proteases. *J Appl Physiol* 1991; 70: 2259-2267.
- 27) Savoie C, Plant M, Zwikker M, et al: Effect of dexamethasone on antigen-induced high molecular weight glycoconjugate secretion in allergic guinea pigs. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 13: 133-143.
- 28) Sommerhoff CP, Nadel JA, Basbaum CB, et al: Neutrophil elastase and cathepsin G stimulate secretion from cultured bovine airway gland serous cells. *J Clin Invest* 1990; 85: 682-689.
- 29) Ahmed T, Greenblatt DW, Birch S, et al: Abnormal mucociliary transport in patients with antigen-induced bronchospasm: role of SRS-A. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 110-114.
- 30) Tamaoki J, Kondo M, Takizawa T: Adenosine-mediated cyclic AMP-dependent inhibition of ciliary activity in rabbit tracheal epithelium. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 441-445.
- 31) Girod S, Zahm L-M, Plotkowski C, et al: Role of the physicochemical properties of mucus in the protection of the respiratory epithelium. *Eur Respir J* 1992; 5: 477-487.
- 32) Tamaoki J, Chiyotani A, Kobayashi K, et al: Effect of inhaled indomethacin on bronchorrhea in patients with chronic bronchitis, diffuse panbronchiolitis or bronchiectasis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 548-552.
- 33) Tamaoki J, Chiyotani A, Sakai N, et al: Effect of erythromycin on ciliary motility in rabbit airway epithelium in vitro. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 173-178.
- 34) Tamaoki J, Takeyama K, Yamawaki I, et al: Lipopolysaccharide-induced goblet cell hypersecretion in the guinea-pig trachea: inhibition by macrolides. *Am J Physiol* 1997; 272: L15-L19.
- 35) Tamaoki J, Isono K, Sakai N, et al: Erythromycin inhibits Cl secretion across canine tracheal epithelial cells. *Eur Respir J* 1992; 5: 234-238.
- 36) Ikeda K, Wu D, Takasaka T. Inhibition of acetylcholine-evoked Cl currents by 14-membered macrolide antibiotics in isolated acinar cells of the guinea pig nasal gland. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 13: 449-454.
- 37) Tamaoki J, Takeyama K, Tagaya E, et al: Effect of clarithromycin on sputum production and its rheological properties in chronic respiratory infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1688-1690.
- 38) Lin H-C, Cheng H-F, Wang C-H, et al: Inhaled gentamicin reduces airway neutrophil activity and mucus secretion in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 2024-2029.
- 39) Olivier KN, Bennett WD, Hohneker KW, et al: Acute safety and effects on mucociliary clearance of aerosolized uridine 5'-triphosphate ± amiloride in normal human adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 217-223.

## Abstract

### Regulation and pathophysiology of airway secretion

Jun Tamaoki

First Department of Medicine, Tokyo Women's Medical University School of Medicine, Tokyo, Japan

Although excessive production of sputum is one of the characteristic features of acute and chronic respiratory infections, bronchiectasis, diffuse panbronchiolitis, chronic bronchitis and asthma, pathophysiological mechanisms underlying airway hypersecretion remain uncertain. The increase in intraluminal mucus may lead to impairment of airway mucociliary clearance and deterioration of bronchial obstruction. Airway surface fluid is composed of mucus glycoprotein released from submucosal glands and goblet cells and water from airway epithelial cells, and the secretory function can be regulated by autonomic nervous system and a variety of chemical mediators. It is thus important to select mucoregulating drugs after understanding the mechanisms of hypersecretion and impaired mucociliary transport under individual conditions.