気道分泌の管理と治療

近藤 光子 玉置 淳

要 旨

気道分泌は、粘液線毛輸送系の構成成分として肺における生体防御機構の維持に重要である反面、気道分泌の増加や喀出困難は日常生活の障害、気道感染の助長、換気障害をもたらす。気管支喘息ではムチン分泌亢進、アルブミンの漏出、好酸球による気道上皮障害から粘調な痰となり喘息死とも関連する。COPDでは過分泌はその増悪に関わり予後に影響を与える。近年、ムチン分泌の亢進や杯細胞化生の制御には上皮増殖因子受容体やインターロイキン13が関わっていることが明らかになった。気道分泌の治療には粘液産生の低下、分泌反応の抑制、分泌物の排除の促進の3つの方法がある。病態に応じた治療法の選択を行うことが基本であり、好酸球性炎症による過分泌には吸入ステロイド、抗ロイコトリエン薬などが、好中球性炎症による過分泌にはマクロライド、抗コリン薬などが用いられる。分泌物の排除の促進にはβ刺激薬や去痰薬、理学療法が用いられる。

〔日内会誌 101: 3525~3532, 2012〕

Key words ムチン, 上皮増殖因子受容体, インターロイキン13, マクロライド

する。

1. 生理的な気道分泌

生理的な気道分泌は1日に50~100 ml産生されるといわれ、再吸収や呼吸による蒸発により声門に達する量は1日に10 mlほどで、無意識のうちに嚥下されている。気道分泌は、粘液線毛輸送系の構成成分として肺における生体防御機構の維持に重要な役割を果たしている反面、気道分泌の増加や喀出困難は日常生活の障害となるのみならず、気道感染の助長や換気障害をもたらす。近年、気道分泌の産生機序に関する研究の進歩がみられている。本稿では気道分泌の病態生理と治療について新しい知見も含め解説

2. 喀痰の構成成分

喀痰は、喉頭以下の気道由来の過剰な分泌物が咳嗽により唾液とともに喀出されたものである。喀痰の構成成分は1)気道上皮杯細胞、気管支粘膜下腺由来の粘液糖蛋白（ムチン）、2)剝離または遊走した細胞成分（好中球や好酸球、マクロファージ、上皮細胞、腫瘍細胞など）およびそれより遊離したDNAやエラスターゼなどの物質、3)浸出、漏出したアルブミンなどの血清由来の蛋白、4)細菌やウイルスなどの病原体や塵埃、5)電解質、6)分泌型IgAなどの免疫グ

東京女子医科大学内科学第一講座

The Cutting-edge of Medicine ; Management and therapy for airway mucus hypersecretion.

Mitsuko Kondo and Jun Tamaoki : 1st Department of Medicine, Tokyo Women's Medical University School of Medicine, Japan.

ロブリン、ラクトフェリン、リゾチーム、ディフェンシンなどの感染防御物質、7)サーファクタントやサーファクタント蛋白などである。生化学的には水分が最も多く(84~94%)、その他には灰分(0.7~1.1%)、蛋白(1~5%)、炭水化物(0.9~1.1%)、脂質(0.8~3.1%)から成っている。

3. 粘液線毛輸送系と気道粘液

気道は粘液線毛輸送系を有し、外界からの侵入に対する防御機構を担っている。気道内腔面は粘液糖蛋白を主成分とする粘弾性の高いゲル層と、水分量の多いゾル層による気道液により被覆されている。気道粘膜を構成する細胞の多くは線毛細胞であり、その表面には長さ5~8 μm 、径0.2~0.3 μm の線毛が、細胞あたり約200本存在している。線毛は1秒間に10~20回の周波数で、気道粘液を送るための有効打(effective stroke)とそれに続く回復打(recovery stroke)の2相から成る鞭ふり様の往復運動を繰り返している。一方、気道液ゲル層を構成する気道粘液は線毛運動により輸送されやすいように適切な粘弾性を有している。正常の気道粘液は97%が水分で3%が固形成分である。ムチンはその固形成分の30%までを占め、分子量が最大300万にも達する巨大な粘液糖タンパクである。その分子の中心にはセリン、スレオニン残基を多く含むアミノ酸の反復構造からなる蛋白が存在し、その周囲に多数の糖鎖が結合し、瓶ブラシのような構造をしている。また、システインに富むドメインも存在し分子間のS-S結合を介してポリマーを形成する。ヒトのムチン遺伝子は17種類存在し、7種類は分泌型、残りは膜結合型である¹⁾。分泌型ムチンは粘液産生細胞の粘液顆粒より分泌されるが、膜結合型のムチンは細胞膜に結合しており、タンパク分解酵素により切断され遊離する。分泌型ムチンの産生細胞は杯細胞

と粘膜下腺を構成する粘液細胞と漿液細胞である。杯細胞からMUC5ACが、粘膜下腺の粘液細胞からMUC5Bが多く産生される。ポリマーを形成する際、MUC5ACはMUC5ACとのみ結合し、MUC5BはMUC5Bとのみ結合する。ムチンはS-S結合、イオン結合、糖-糖結合などにより凝集、重合、高分子化して粘弾性を有するゲル状の粘液となる。

ゾル層は気道上皮細胞の能動イオン輸送によりその水分量が調節されている。気道上皮細胞は、気道液中のNaを管腔側Naチャネルから細胞内に吸収し、漿膜側のNaポンプを介し体内に再吸収する。一方、Na/K/2Cl cotransporterを介して漿膜側から細胞内に流入したClは、管腔側粘膜に存在するClチャネルを通じて気道内に分泌される。これらのイオン輸送に随伴して二次的な水分移動が惹起される。気道内水分量が増加しゾル層の厚みが増大すると線毛先端部がゲル層に到達しないため線毛運動による輸送機能は低下し、逆にゾル層が浅層化した場合には粘稠なゲル層により線毛運動が障害され、やはり粘液線毛輸送は低下し喀痰が貯留することになる。膜結合型ムチンのMUC4は線毛に多く存在し、周囲に水分を多く蓄えてゾル層を潤滑にし、ゲル層の侵入を防ぐ作用がある。また、MUC1はMUC4よりはるかに小さい分子で、線毛細胞と分泌細胞の表面やmicrovilliに存在し、細胞内の構成部位は細胞内シグナル伝達に関わり、感染防御や炎症の調節機能を有する。粘液線毛輸送系に関与するイオン輸送、線毛運動、粘液分泌はそれぞれ、ATPなどのヌクレオチド、自律神経作動物質や種々のケミカルメディエーター、刺激物質、病原体などにより影響を受ける。

4. 粘液産生

健常人ではMUC5ACは中枢気道の杯細胞から主に産生され、MUC5Bは粘膜下腺や末梢気道から

図 1. 気道分泌の病態生理

a) 健常者 気道粘膜は粘液線毛系を形成し、生体防御機構の維持を行っている。

b) 気管支喘息 杯細胞化生がみられ、杯細胞からのムチン分泌亢進、血管透過性の亢進によるアルブミン漏出、気道上皮剥離により過分泌と粘液線毛輸送系の障害がみられる。

c) COPD 気管支腺の肥大による粘液細胞の増加、杯細胞化生により粘液分泌亢進がみられ、細菌感染が成立しやすい状態になっている。

ら産生されているが、病的状態になるとその産生量が増加しその比率も変化する。気管支喘息ではMUC5ACの量は著しく増加するが、その主たる原因は気道上皮細胞の杯細胞への分化転換である杯細胞化生 (goblet cell metaplasia) による。一方、COPDでは粘膜下腺の肥大や過形成 (mucous cell hyperplasia) がみられ、MUC5Bの産生増加と関係している (図 1)。最近の研究から杯細胞化生やMUC5AC産生のメカニズムがかなり明らかになってきている^{1, 2)}。

1) 上皮増殖因子受容体 (EGFR)

Takeyamaらはムチン産生経路におけるEGFRの重要性を報告した³⁾。EGFRのリガンドにはEGF, TGF α , HBGF, amphiregulinなど複数あるが、これらによりEGFRが刺激されるとそのリン酸化がおこりRas, Rafを介してMAP kinaseの経路が活性化しMUC5ACが産生される (図 2)。EGFRの経路は様々な外的刺激で活性化される。好中球エラスターゼは上皮細胞の膜結合型Protein C kinaseの活性化を介して、TNF α 変換酵素 (TACE) により前駆体からEGFRリガンドを解

図2. ムチン産生における気道上皮細胞内のシグナル伝達機構

離させて自らのEGFRを刺激する。細菌、ウイルス感染は上皮細胞のToll-like receptor, タバコ煙から発生するacroleinはMMP9を介して, また活性酸素もEGFRを刺激する。最近, EGFRの活性化はHypoxia inducible factor-1 (HIF-1)を誘導し, 転写因子としてMUC5ACのプロモーター領域に結合することも報告されている¹⁾。

2) IL-13

気管支喘息の病態にはTh2 サイトカイン (IL-4, 5, 9, 13 など)が重要な役割を果たしているが, その中でもIL-13は杯細胞化生の中心的なメディエーターである。KondoらはIL-13の存在下で気道上皮細胞をair-liquid interface法で培養すると著明な杯細胞化生が誘導されるのに対して, 線毛細胞への分化が抑制されることを報告した¹⁾。そのメカニズムはまだ完全には明らかにはなっていないが, IL-13のシグナルが入るとIL-13受容体から, Janus kinase 1 (JAK1)の活性化, STAT-6のリン酸化を介して, 転写因子Forkhead box transcription factor 2(FOXA2)の抑制, SAM pointed domain-containing ETS transcription

factor (SPDEF)の発現亢進により杯細胞への分化が誘導され, その結果MUC5ACの産生が起こってくる(図2)。IL-13の作用はきわめて強力で, IL-4, 9, 17, 23, 25やウイルス感染, acroleinなどによる杯細胞化生も部分的にはIL-13を介していると報告されている¹⁾。またIL-13はCalcium activated chloride channel (CLCA)を誘導し, 杯細胞化生と関わっている。CLCAの中でもCLCA1は気管支喘息の杯細胞化生に発現し, IL-13による杯細胞化生はCLCA阻害薬のNiflumic acidで抑制される。

5. 粘液分泌

粘液分泌細胞に蓄えられた分泌顆粒からの粘液分泌(脱顆粒, exocytosis)は急速な反応で, 粘液産生とは別の制御をうけている。気道杯細胞の分泌刺激物質としてはATPやUTPが重要であり, P2Y2受容体を介して分泌反応が起こる。粘膜下腺はコリン作動性神経である迷走神経のアセチルコリンにより制御を受けている。病的状態においては, 上記の他, 脂質メディエーター, オキシダント, 好中球エラスターゼや細菌由来のプロテアーゼ, サイトカインなどが分泌反応を誘発する。分泌顆粒内のムチンは凝集されている状態にあるが, 分泌反応がおこるとムチンは水分を含んで膨張し, 気管支内腔を占拠するまでになる。脱顆粒は複雑な細胞内シグナル伝達を通じて生ずるメカニズムであり, 細胞内カルシウムとMyristoylated alanine-rich C kinase substrate (MARKS)などの種々の分子が連動し分泌反応が引き起こされる¹⁾。

6. 疾患における気道分泌

1) 気管支喘息(図1)

喘息患者では発作時に喀痰のみられることが多く, 慢性喘息になるにつれてその頻度は増す。

性状は一般的に粘液性のことが多いが、好酸球を多数含む喀痰では膿性を呈することもある。喀痰は分泌細胞由来の他、血清成分が多く占め、そのなかのアルブミンは痰の粘稠性を増す原因の一因となっている。特に喘息重積発作で死亡した患者の剖検肺では、多量の粘稠痰が末梢気道に充満し気道内腔を閉塞している像が観察され、これによる窒息が直接の死因となっている。

喘息患者が抗原を吸入すると、気道粘膜面に存在する肥満細胞のIgE受容体と結合し抗原抗体反応が起こって多くのケミカルメディエーターやケモカイン、サイトカインが遊離される。ヒスタミンやシスチニルロイコトリエンなどのケミカルメディエーターは気道収縮を引き起こす他、気道分泌細胞からの分泌亢進、血管透過性の亢進により気道内に血清蛋白を漏出させ喀痰量を増加させる。またケモカインにより好酸球や好中球が局所に集積し、活性化して活性酸素、ECP、エラスターゼなどを放出することにより気道分泌がもたらされる。またこれらは気道上皮細胞を傷害し線毛運動を抑制して粘液線毛輸送能を低下させる。一方、樹状細胞からの抗原提示を受けたT細胞はTh2へ分化してTh2サイトカインを産生する。IL-5は好酸球を局所に集積させ、IL-9やIL-13は杯細胞化生を誘導して過分泌をもたらす。さらに慢性的に喘息が持続すると気道リモデリングが生じ、気道平滑筋の肥厚がもたらされる。このような状況下では喘息発作時に気道内腔がさらに狭窄し、同時に過剰な粘液が分泌されると気道抵抗が著しく増加し、容易に気道閉塞がもたらされることになる（図3）⁵⁾。

近年の喘息死の減少は、吸入ステロイドやロイコトリエン受容体阻害薬などの抗炎症薬の普及が過分泌病態の改善に寄与していることも一因である。実際、慢性喘息実験モデルにおいて吸入ステロイドや抗ロイコトリエン薬は杯細胞化生を抑制する。喘息発作時に用いるβ刺激薬は

図3. 喘息発作時の気道分泌の存在による気流抵抗の増強作用

- a) Poiseuilleの法則により気流抵抗は半径の4乗に反比例する。正常の状態。
 b) 気道収縮により半径が半分になると16倍の気流抵抗になる。
 c) 気道分泌があっても気道が開いているときは気流抵抗の増加は少ない。
 d) 気道分泌が存在していると、気道収縮時に開通している気道内径が減少し、著しい気流抵抗の増加がもたらされる。（文献5より引用、一部改変）

気管支を拡張し、線毛運動を刺激させ、粘液線毛輸送クリアランスを改善することで、短期的には気道分泌物の排除には有効と考えられる（表）。しかし、一方でβ刺激薬は長期的には粘液分泌の産生を亢進させる。

2) COPD（図1）

COPDは喫煙を主たる原因として完全には可逆的でない気流制限によって特徴づけられる肺の炎症性疾患で気道病変と肺病変が混在している。COPDのうち特に慢性気管支炎タイプでは慢性的な喀痰増加を特徴とし、病理学的には喫煙や種々の大気汚染物質の吸入による気道粘膜への慢性的な刺激が原因で粘膜下腺の肥大と過形成、杯細胞化生、線毛の脱落、異常線毛の出現などが観察される。COPDの気流閉塞とかかる形態異常のもとでは喀痰量は増加しかつ粘稠となるため、患者は痰の喀出困難を訴えることが多い。感染を起こしていない場合は喀痰の性状は粘液性痰であるが、増悪時には膿性または粘膿性となる。

表. 気道分泌の治療法

粘液産生の低下 ムチン産生の抑制 杯細胞化生の抑制		ステロイド 抗ロイコトリエン薬 Th2 阻害薬 マクロライド 抗コリン薬 去痰薬 禁煙
分泌反応の抑制	自律神経系の抑制 化学伝達物質の抑制 分泌反応への直接作用	抗コリン薬 抗ヒスタミン薬 抗ロイコトリエン薬 クロモグリク酸ナトリウム マクロライド
分泌物の排除の促進	粘液のレオロジーの変化 理学療法 線毛運動の賦活 咳嗽の誘発	去痰薬 スクウィー징ング パーカッションベンチレーター β刺激薬 ACE阻害薬

病因としては、タバコ煙などの気道への慢性刺激は、気道上皮細胞からのケモカインやサイトカインの産生を促し、好中球を主とする炎症細胞が局所に集積、活性化してエラスターゼ、オキシダントが遊離され粘液分泌を引き起こす。一方これらの刺激は気道上皮細胞のEGFRの活性化を介してムチン遺伝子の発現を亢進させ杯細胞化生や過形成をもたらす。さらに気道クリアランスの低下は種々の細菌感染の持続を容易にする。*Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*などの細菌はCOPDの25～50%の喀痰中に検出される。このような細菌感染自体も気道上皮細胞のEGFRを刺激し分泌亢進や杯細胞化生をもたらす(図1, 図2)¹⁾。

COPDにおいて、その増悪の頻度が予後を規定することが最近の研究で明らかになっている。増悪の原因としてはウイルスや細菌感染症が最も多く、また喀痰の多いタイプでは増悪が起りやすい。従ってCOPDにおける治療のターゲットとしては気流閉塞の改善とともに、気道分泌の管理が予後の改善につながるものと考えられ

る。近年、去痰薬であるカルボシステインや、好中球性気道炎症を改善し抗分泌作用を有するマクロライドがCOPDの増悪の頻度を減少させることが大規模研究で証明されている^{6,7)}。また、COPDの気流閉塞にはコリン作動性神経伝達物質であるアセチルコリンが深く関わっているが、最近アセチルコリン合成酵素やムスカリン受容体が炎症細胞や気道構成細胞にも存在し、アセチルコリンが気道炎症にも関わっていることが明らかになってきた⁸⁾。COPDでは粘膜下腺の肥大が認められるが、粘膜下腺からの分泌はコリン作動性神経に支配されているため、抗コリン薬自体は抗分泌作用がある。またAraiらはマウスのエラスターゼ誘起性杯細胞化生モデルを用いて、長時間作用型の抗コリン薬であるチオトロピウムが杯細胞化生を抑制することを報告した⁹⁾。以上のことは、抗コリン薬がCOPDの気流閉塞の改善のみならず、気道分泌を改善する効果も有する可能性を示唆している(表)。

3) びまん性汎細気管支炎, 副鼻腔気管支症候群

これらの疾患では慢性的な膿性痰、湿性咳嗽

が特徴的で、喀痰中には多数の好中球が認められ、慢性副鼻腔炎を合併している。病因としては慢性好中球性炎症による気道粘膜障害と持続的な細菌感染が気道クリアランスの低下を招き悪循環を形成する。かつてびまん性汎細気管支炎は大量の喀痰を特徴としてきわめて予後不良な疾患であったが、工藤らによる少量長期マクロライド療法によりその予後は劇的に改善した¹⁰⁾。マクロライド療法の作用機序は、好中球炎症の抑制による間接的な分泌抑制とともに、気道上皮細胞に対するClイオン輸送やムチン分泌の抑制による直接作用がある。現在、マクロライド療法は副鼻腔気管支症候群の基本治療となっている。また平成23年9月よりクラリスロマイシンは好中球性炎症性気道疾患に対して保険適応が認められている。

4) 嚢胞線維症

欧米白人に多い遺伝性疾患である嚢胞線維症は、上皮細胞のClイオンチャネルの一つであるCystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) の異常に起因し、気管支拡張症、慢性難治性気道感染症をきたして粘稠な膿性痰を喀出する。本症ではClイオン輸送障害から気道液の水分量が減少して粘液線毛輸送クリアランスが著しく低下する。その喀痰は集積した炎症細胞由来の壊死物質が多く、DNAやF-アクチンがムチンに絡みついてきわめて粘調度が高い。最近、CFTRのチャネル増強作用のあるVX-770 (Ivacaftor) がG551D-CFTR変異を有する嚢胞線維症の呼吸機能を改善することが報告された¹¹⁾。

7. 気道分泌の治療

気道分泌に対する治療法には粘液産生の低下、分泌反応の抑制、分泌物の排除の促進の3つのアプローチがある(表)。粘液産生の低下にはムチン産生や杯細胞化生を抑制する薬剤を用いる。

ステロイド、抗ロイコトリエン薬、Th2 阻害薬、抗コリン薬、マクロライド、去痰薬、禁煙などがある。分泌反応を抑制する薬剤としては化学伝達物質抑制薬、抗コリン薬、マクロライドがある。薬剤の選択の基本は各疾患の病態を考慮して行うことにある。その指標に喀痰の炎症細胞診は有用である。喀痰の炎症細胞の種類が好中球優位であれば、マクロライドや抗コリン薬を、好酸球優位であれば吸入ステロイド、抗ロイコトリエン薬などを用いる。分泌物の排除を促進させる薬剤としては去痰薬とβ刺激薬がある。去痰薬は喀痰のレオロジーを変化させて粘液線毛輸送クリアランスの改善をもたらす薬剤である。喀痰の粘調度を低下させるN-アセチルシステインやカルボシステイン、分泌促進作用があるアンブロキシソールやブロムヘキシンなどがある。カルボシステインは抗酸化作用によりムチン産生を抑制し、フドステインは杯細胞化生抑制作用がある。アンブロキシソールはサーファクタント増加作用がある。β刺激薬は線毛運動の賦活や気管支拡張作用により気道クリアランスの改善をはかる。気道分泌物を物理的に排除する方法としてはスクウィージング、体位ドレナージ、パーカッションベンチレーターなどによる理学療法がある。喀痰の排出には咳嗽が必要であるが、咳嗽がうまくできない場合や咳嗽でも除去できない喀痰は物理的な吸引に頼らざるを得ない。咳嗽を刺激する薬物療法としてアンジオテンシン変換酵素阻害薬があり、高齢者の誤嚥性肺炎の予防に用いられる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Fahy JV, Dickey BF: Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* 363 (23): 2233-2247, 2010.
- 2) Curran DR, Cohn L: Advances in mucous cell metaplasia: a plug for mucus as a therapeutic focus in chronic airway

- disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 42 (3) : 268-275, 2010.
- 3) Takeyama K, et al : Epidermal growth factor system regulates mucin production in airways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96 (6) : 3081-3086, 1999.
- 4) Kondo M, et al : Interleukin-13 induces goblet cell differentiation in primary cell culture from guinea pig tracheal epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 27 (5) : 536-541, 2002.
- 5) Rogers DF : Airway mucus hypersecretion in asthma : an undervalued pathology? *Curr Opin Pharmacol* 4 (3) : 241-250, 2004.
- 6) Yamaya M, et al : Macrolide effects on the prevention of COPD exacerbations. *Eur Respir J* 40 (2) : 485-494, 2012.
- 7) Zheng JP, et al : Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study) : a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 371 (9629) : 2013-2018, 2008.
- 8) Kolahian S, Gosens R : Cholinergic regulation of airway inflammation and remodelling. *J Allergy (Cairo)* 2012 : 681258, 2012.
- 9) Arai N, et al : Inhibition of neutrophil elastase-induced goblet cell metaplasia by tiotropium in mice. *Eur Respir J* 35 (5) : 1164-1171, 2010.
- 10) Keicho N, Kudoh S : Diffuse panbronchiolitis : role of macrolides in therapy. *Am J Respir Med* 1 (2) : 119-131, 2002.
- 11) Ramsey BW, et al : A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 365 (18) : 1663-1672, 2011.