

## アトピー性皮膚炎に伴う網膜剥離患者の房水好酸球顆粒蛋白

松田 秀穂<sup>1)</sup>, 桂 弘<sup>2)</sup>, 石田 晋<sup>1)</sup>, 井上 真<sup>1)</sup><sup>1)</sup>慶應義塾大学医学部眼科学教室, <sup>2)</sup>国家公務員共済組合連合会立川病院眼科

## 要 約

好酸球顆粒蛋白とアトピー性皮膚炎に伴う網膜剥離との関連を調べる目的で, 網膜剥離患者の房水中 eosinophil cationic protein (ECP) および major basic protein (MBP) 濃度を測定した。ECP はアトピー性皮膚炎合併 15 例中 1 例に 3.8  $\mu\text{g/l}$  が検出され, MBP は 14 例中 6 例 (42.9%) に 8~41 ng/ml の濃度が検出された。対照としてアトピー性皮膚炎を伴わない網膜剥離患者 11 例 11 眼について, 房水中の ECP, または MBP 濃度について検討したが, 対照群では ECP, MBP とも全例で最大検出濃度未満であった。今回の検討からは, 房水から検出され

た ECP, MBP の臨床的意義については明らかでないが, アトピー性皮膚炎に伴う網膜剥離患者の房水中に細胞傷害作用 (cytotoxicity) を有する好酸球顆粒蛋白, 特に MBP が存在することが判明した。(日眼会誌 102: 189—192, 1998)

キーワード: アトピー性皮膚炎, 網膜剥離, 好酸球顆粒蛋白, Eosinophil cationic protein (ECP), Major basic protein (MBP)

## Aqueous Levels of Eosinophil Cationic Protein and Major Basic Protein in Patients with Retinal Detachment Associated with Atopic Dermatitis

Hideho Matsuda<sup>1)</sup>, Hiroshi Katsura<sup>2)</sup>, Susumu Ishida<sup>1)</sup> and Makoto Inoue<sup>1)</sup><sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, Tachikawa Hospital, KKR

## Abstract

We measured the aqueous levels of eosinophil cationic protein (ECP) and major basic protein (MBP) to investigate a possible relationship between cytotoxic eosinophil granule proteins and retinal detachment (RD) in patients with atopic dermatitis. While aqueous ECP was detected in only 1 of 15 cases of RD associated with atopic dermatitis, aqueous MBP was detected in 6 of 14 cases (42.9%). 11 cases of RD without atopic dermatitis were also studied, but neither ECP nor MBP was detected. Although the role

of aqueous ECP and MBP was not elucidated, the results indicate that cytotoxic eosinophil granule proteins, especially MBP, are present in aqueous humor in certain cases of RD associated with atopic dermatitis. (J Jpn Ophthalmol Soc 102: 189—192, 1998)

Key words: Atopic dermatitis, Retinal detachment, Eosinophil granule protein, Eosinophil cationic protein (ECP), Major basic protein (MBP)

## I 緒 言

アトピー性皮膚炎に伴う網膜剥離の報告例が年々増加している<sup>1,2)</sup>。その成因について, 外傷説<sup>3)</sup>, ぶどう膜炎説<sup>4,5)</sup>などいくつかの仮説があるが, 現在のところ明らかでない。近年 eosinophil cationic protein (ECP), major basic protein (MBP) などの好酸球顆粒蛋白が, アトピー性皮膚炎, 気管支喘息を始めとするアレルギー性疾患の病態に深く関与しているという事実が判明している<sup>6)~9)</sup>。これら好酸球顆粒蛋白は, 種々の組織において細胞傷害作用

(cytotoxicity) をもつことが知られており<sup>10)~14)</sup>, 網膜剥離を含めたアトピー性皮膚炎に伴う眼合併症の原因にも関与している可能性が考えられる。今回, 我々はアトピー性皮膚炎に伴う網膜剥離患者の房水中 ECP, MBP 濃度について検討したので報告する。

## II 対象および方法

対象は, 慶應義塾大学病院眼科で初回手術を行ったアトピー性皮膚炎に伴う網膜剥離患者 28 例 29 眼 [男性 18 例, 女性 10 例, 15~30 歳, 平均年齢 22.1 $\pm$ 3.7 歳 (平均値

別刷請求先: 160-8582 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部眼科学教室 松田 秀穂  
(平成 9 年 6 月 20 日受付, 平成 9 年 11 月 5 日改訂受理)

Reprint requests to: Hideho Matsuda, M. D. Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine,  
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

(Received June 20, 1997 and accepted in revised form November 5, 1997)

±標準偏差)]で、網膜復位術中に27 G針を用いて角膜輪部から房水を採取し、測定まで-70℃で凍結保存を行った。対照として、アトピー性皮膚炎の既往および臨床所見のない網膜剥離患者11例11眼(男性5例、女性6例、22~75歳、平均年齢41.2±17.7歳)から房水を採取して検討を行った。なお、房水採取は、強膜バックリング術に際しての眼圧降下のために手術の一環として行い、患者の同意を得た上で測定試料とした。ECP測定には、ECP RIAキット(Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Sweden)を用いてアトピー性皮膚炎を合併する15眼および対照6眼の房水中濃度を測定した。MBP測定は、1993年Wagnerら<sup>15)</sup>の報告する二抗体競合法を用いたMBP radioimmunoassay(Allergic Disease Research Laboratory, Mayo Clinic, Rochester, MN)でアトピー性皮膚炎を合併する14眼および対照5眼の房水中濃度を測定した。

### III 結 果

測定結果およびアトピー性皮膚炎合併例における原因裂孔を表1,2に示す。ECPはアトピー性皮膚炎合併症例15例中14例で最大検出濃度の2.0 μg/l未満であり、毛様体皺襞部裂孔が原因裂孔で、手術時すでに増殖性硝子体網膜症を呈していた1例に3.8 μg/lの濃度が検出された。対照群では全例最大検出濃度の2.0 μg/l未満であった。MBPはアトピー性皮膚炎合併14例中6例(42.9%)において8~41 ng/ml(平均19.2±12.9 ng/ml, 平均値±標準偏差)の濃度が検出され、対照群では全例最大検出濃度の8.0 ng/ml未満であった。MBP測定例における臨床所見についてみると、性別、年齢、網膜剥離の範囲に関しては、MBP検出例と非検出例に一定の傾向はなかった。水晶体に関しては、完全白内障がある2例ではいずれ

表1 アトピー性皮膚炎合併例の房水 eosinophil cationic protein(ECP)濃度

| 症例 No. | 性別 | 年齢 | 白内障      | 前房所見       | 原因裂孔     | 剥離範囲     | 房水 ECP (μg/l) |
|--------|----|----|----------|------------|----------|----------|---------------|
| 1      | 男  | 22 | 完全白内障    | C3 +, F2 + | 毛様体皺襞部   | 全剥離, PVR | 3.8           |
| 2      | 男  | 19 | 前囊下      | C2 +, F2 + | 赤道部      | 2q       | 最大検出濃度未満      |
| 3      | 男  | 24 | 後囊下      | C2 +, F1 + | 鋸状縁      | 2q       | 最大検出濃度未満      |
| 4      | 男  | 20 | 前囊下, 後囊下 | C2 +, F1 + | 鋸状縁      | 1q       | 最大検出濃度未満      |
| 5      | 男  | 20 | 無水晶体     | C3 +, F1 + | 毛様体皺襞部   | 1q       | 最大検出濃度未満      |
| 6      | 女  | 26 | 無水晶体     | C3 +, F2 + | 毛様体皺襞部   | 1q       | 最大検出濃度未満      |
| 7      | 男  | 22 | 前囊下      | C1 +, F1 + | 毛様体皺襞部   | 1q       | 最大検出濃度未満      |
| 8      | 男  | 22 | 後囊下      | C -, F -   | 毛様体皺襞部   | 2q       | 最大検出濃度未満      |
| 9      | 女  | 25 | 前囊下      | C2 +, F2 + | 鋸状縁      | 2q       | 最大検出濃度未満      |
| 10     | 男  | 21 | 前囊下, 後囊下 | C3 +, F2 + | 鋸状縁      | 1q       | 最大検出濃度未満      |
| 11     | 女  | 15 | 後囊下      | C2 +, F2 + | 毛様体扁平部   | 2q       | 最大検出濃度未満      |
| 12     | 男  | 27 | なし       | C1 +, F1 + | 鋸状縁      | 2q       | 最大検出濃度未満      |
| 13     | 女  | 28 | 完全白内障    | C1 +, F1 + | 後極部      | 全剥離      | 最大検出濃度未満      |
| 14     | 女  | 19 | 前囊下      | C3 +, F2 + | 皺襞部, 扁平部 | 3q       | 最大検出濃度未満      |
| 15     | 男  | 18 | なし       | C -, F -   | 赤道部      | 1q       | 最大検出濃度未満      |

前房所見 C:細胞, F:フレア PVR:増殖性硝子体網膜症  
剥離範囲 1q:1象現未満, 2q:2象現以上3象現未満, 3q:2象現以上3象現未満

表2 アトピー性皮膚炎合併例の房水 major basic protein(MBP)濃度

| 症例 No. | 性別 | 年齢 | 白内障      | 前房所見       | 原因裂孔   | 剥離範囲 | MBP (ng/ml) |
|--------|----|----|----------|------------|--------|------|-------------|
| 1      | 男  | 16 | 完全白内障    | C1 +, F1 + | 不明     | 3q   | 41          |
| 2      | 男  | 20 | 完全白内障    | C2 +, F2 + | 毛様体皺襞部 | 2q   | 28          |
| 3      | 男  | 27 | 無水晶体     | C2 +, F2 + | 毛様体皺襞部 | 1q   | 15          |
| 4      | 女  | 19 | 前囊下, 後囊下 | C3 +, F2 + | 毛様体皺襞部 | 3q   | 14          |
| 5      | 女  | 30 | なし       | C -, F -   | 赤道部    | 1q   | 9           |
| 6      | 男  | 21 | 前囊下, 後囊下 | C3 +, F2 + | 鋸状縁    | 1q   | 8           |
| 7      | 女  | 21 | 前囊下      | C -, F -   | 鋸状縁    | 2q   | 最大検出濃度未満    |
| 8      | 男  | 25 | 前囊下      | C1 -, F1 - | 毛様体扁平部 | 3q   | 最大検出濃度未満    |
| 9      | 女  | 23 | 皮質       | C -, F -   | 毛様体扁平部 | 1q   | 最大検出濃度未満    |
| 10     | 男  | 20 | 前囊下      | C -, F -   | 鋸状縁    | 1q   | 最大検出濃度未満    |
| 11     | 女  | 22 | 後囊下      | C1 +, F1 + | 毛様体扁平部 | 2q   | 最大検出濃度未満    |
| 12     | 男  | 28 | 無水晶体     | C1 +, F1 + | 毛様体扁平部 | 2q   | 最大検出濃度未満    |
| 13     | 男  | 18 | なし       | C -, F -   | 毛様体扁平部 | 2q   | 最大検出濃度未満    |
| 14     | 女  | 23 | なし       | C -, F -   | 赤道部    | 1q   | 最大検出濃度未満    |

前房所見 C:細胞, F:フレア  
剥離範囲 1q:1象現未満, 2q:2象現以上3象現未満, 3q:2象現以上3象現未満



も比較的高濃度の MBP が検出され、ECP を検出した 1 例も完全白内障を認めた症例であった。前房所見については、フレア 2+ を認めた 4 例ではいずれも MBP を検出した。原因裂孔の部位については、毛様体皺襞部裂孔の 3 例で比較的高濃度の MBP を検出し、ECP を検出した 1 例も毛様体皺襞部裂孔の症例であった。

#### IV 考 按

近年、アトピー性皮膚炎に伴う網膜剥離の報告例が増加しているが<sup>12)</sup>、その発症機転については不明な点が多い。Oka ら<sup>3)</sup>はアトピー性皮膚炎に伴う網膜剥離と外傷性網膜剥離との間で原因裂孔の発生部位、形態に類似性を見出し、眼部叩打による外傷性因子が主因であろうと述べている。しかし、桂ら<sup>1)</sup>によれば、眼部叩打歴のない患者の発生が約 1/3 程度あり、隅角後退が認められる症例も少ないことから外傷一元説では説明しにくいことを指摘している。また、周辺部ぶどう膜炎による毛様体や硝子体の二次的变化に原因を求める説<sup>15)</sup>に関しては、現在まで病理組織学的に検索がなされた例がないために明らかとはいえない。

本疾患の特徴として、毛様体皺襞部、扁平部、鋸状縁といった眼底最周辺部に裂孔が形成されることが多く、外傷歴のない患者にも多数の網膜剥離が発生していること<sup>1)</sup>、また、白内障術後患者では残存水晶体囊の収縮に伴い毛様体皺襞部裂孔といった特徴ある裂孔を生じる症例があること<sup>16)17)</sup>などから、アトピー性皮膚炎そのものによる網膜、毛様体上皮の脆弱性が基盤として存在することが示唆される。これまでもアトピー性皮膚炎そのものと網膜剥離との関連を知るため、房水や硝子体成分の検索が試みられ、房水中の IgE が高値を示す症例<sup>1)</sup>や硝子体中に多数の好酸球を認めた症例が報告<sup>18)</sup>されているが、その意義は現在のところ明らかでない。また、アトピー性白内障においても同様に発症機序は不明である。

アトピー性皮膚炎患者では末梢血好酸球が増加することはよく知られた事実であるが、近年になり好酸球特異顆粒に含まれる顆粒蛋白が種々のアレルギー性疾患の病態に深く関与していることが報告<sup>6)~9)</sup>されてきている。好酸球顆粒蛋白には、eosinophil cationic protein (ECP)、major basic protein (MBP)、eosinophil-driven neurotoxin/eosinophil protein-X (EDN/EPX)、eosinophil peroxidase (EPO) の 4 種類があり、脱顆粒の際放出され、従来から寄生虫に対して傷害作用をもつことが知られていた<sup>6)</sup>。近年これら好酸球顆粒蛋白のうち、ECP、MBP については分離、測定方法が確立し、細胞傷害作用 (cytotoxicity) を有することが報告され、アレルギー性疾患における組織障害の原因として注目されてきている。

Motojima ら<sup>11)</sup>は ECP、MBP が気道上皮の剥離と線毛運動の障害を起こすことを報告し、Trocme ら<sup>12)</sup>はラットを用いた角膜創傷治癒モデルを用いて、MBP により角

膜上皮細胞の migration が有意に阻害されることを報告している。また、鼻腔粘膜上皮に対する細胞傷害作用も報告<sup>13)14)</sup>されており、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、春期カタル、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎といったアレルギー性疾患の病態に深い関わりをもつことが示唆されている。

血中の ECP、MBP 濃度が正常者に比べて高いことは、アトピー性皮膚炎、気管支喘息患者において報告<sup>8)19)~21)</sup>されており、また、春期カタル患者では涙液中 ECP 濃度の上昇が<sup>22)</sup>、また、アトピー性皮膚炎患者においては皮膚病巣内にも ECP が存在することが判明している<sup>20)</sup>。眼内組織においては、1996 年 Yokoi ら<sup>23)</sup>がアトピー性白内障患者の房水中、また、前囊における MBP について初めて報告し、前囊については検索した 3 例中すべてに、房水においては 12 例中 4 例に MBP を検出し、アトピー性白内障との因果関係が示唆されることを述べている。

今回の検討では同時に血中濃度の測定を行わなかったが、ECP がアトピー性皮膚炎合併 15 例中 1 例に、MBP は 14 例中 6 例に房水から検出された。房水中の蛋白濃度はその血中濃度や血液房水関門の破綻に影響を受けると考えられ、網膜剥離の結果、二次的に好酸球顆粒蛋白が房水中に移行してきた可能性もある。しかし、アトピー性皮膚炎患者では、虹彩炎の合併や掻痒による眼部叩打、また白内障手術など血液房水関門の破綻を引き起こす要因が多く存在し、網膜剥離がなくとも血中の好酸球顆粒蛋白が房水中に移行する可能性が十分ある。また、これら蛋白が房水中に存在することは、末梢血から直接影響されない水晶体にも障害を与える可能性もあり、完全白内障を伴った 3 例全例から高濃度の ECP または MBP が検出された結果と関連している可能性もある。現時点では ECP と MBP の作用の相違や、網膜、毛様体、水晶体といった眼組織に対する細胞傷害作用についても不明な部分が多く、眼合併症と房水中に存在する好酸球顆粒蛋白との直接的な関連については明らかでないが、外傷説、ぶどう膜炎説などに加えて、眼合併症の成因を考える上で、今後検討すべき問題と考えられる。

稿を終えるに当たり、ご校閲いただきました慶應義塾大学医学部眼科学教室小口芳久教授に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) 桂 弘, 野村昌弘, 菊池久美子: アトピー性皮膚炎に伴う網膜剥離の臨床的特徴. 眼紀 45: 380—385, 1994.
- 2) Nakatsu A, Wada Y, Kondo T: Retinal detachment in patients with atopic dermatitis. 5-year retrospective survey. Ophthalmologica 209: 160—164, 1995.
- 3) Oka C, Ideta H, Nagasaki H, Watanabe K, Shinagawa K: Retinal detachment with atopic dermati-



- tis similar to traumatic retinal detachment. *Ophthalmology* 101: 1050—1054, 1994.
- 4) **Katsura H, Hida T**: Atopic dermatitis. Retinal detachment associated with atopic dermatitis. *Retina* 4: 148—151, 1984.
  - 5) **Matsuo T, Shiraga F, Matsuo N**: Intraoperative observation of the vitreous base in patients with atopic dermatitis and retinal detachment. *Retina* 15: 286—290, 1995.
  - 6) **Wardlaw AJ**: Eosinophils in the 1990 s: New perspectives on their role in health and disease. *Postgrad Med J* 70: 536—552, 1994.
  - 7) **Kapp A**: The role of eosinophils in the pathogenesis of atopic dermatitis-eosinophil granule proteins as markers of disease activity. *Allergy* 48: 1—5, 1993.
  - 8) 長谷川昌弘, 藤沢隆夫, 駒田幹彦, 内田幸憲, 灰原クリスティーナ: 気管支喘息における Eosinophil Cationic Protein 血清中濃度測定の臨床的意義. *アレルギー* 40: 173—180, 1991.
  - 9) **Trocme SD, Aldave AJ**: The eye and the eosinophil. *Surv Ophthalmol* 39: 241—252, 1994.
  - 10) **Venge P, Dahl R, Fredens K, Peterson CGB**: Epithelial injury by human eosinophils. *Am Rev Respir Dis* 138: S 54—S 57, 1988.
  - 11) **Motojima S, Frigas E, Loegering DA, Gleich GJ**: Toxicity of eosinophil cationic proteins for guinea pig tracheal epithelium *in vitro*. *Am Rev Respir Dis* 139: 801—805, 1989.
  - 12) **Trocme SD, Gleich GJ, Kephart GM, Zieske JD**: Eosinophil granule major basic protein inhibition of corneal epithelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 3051—3056, 1994.
  - 13) **Ayars GH, Altman LC, McManus MM, Agosti JM, Baker C, Lucht DL, et al**: Injurious effect of the eosinophil peroxide-hydrogen peroxide-halide system and major basic protein on human nasal epithelium *in vitro*. *Am Rev Respir Dis* 140: 125—131, 1989.
  - 14) **Hisamatsu K, Ganbo T, Nakazawa T, Murakami Y, Gleich GJ, Makiyama K, et al**: Cytotoxicity of human eosinophil granule major basic protein to human nasal sinus mucosa *in vitro*. *J Allergy Clin Immunol* 86: 52—63, 1990.
  - 15) **Wagner JM, Bartemes K, Vernof KK, Dunnette S, Offord KP, Checkel JL, et al**: Analysis of pregnancy-associated major basic protein levels throughout gestation. *Placenta* 14: 671—681, 1993.
  - 16) **Katsura H, Oda H, Utsumi Y**: Breaks in the pars plicata following surgery for atopic cataract. *Ophthalmic Surg* 25: 514—515, 1994.
  - 17) 松田秀穂, 桂 弘: 内視鏡による毛様体皺襞部裂孔の観察. *臨眼* 49: 835—837, 1995.
  - 18) 今井良江, 二宮久子, 小林康彦, 田中 稔: アトピー性皮膚炎に合併した裂孔原性網膜剥離の硝子体中の好酸球の意義. *臨眼* 48: 1190—1191, 1994.
  - 19) 花田二郎, 堀越貴志, 江口弘晃, 高橋 誠: アトピー性皮膚炎患者における血清 Eosinophil Cationic Protein (ECP) 濃度. *日皮会誌* 103: 757—761, 1993.
  - 20) 山本可菜子, 森田秀樹, 喜多野征夫: アトピー性皮膚炎の血清中, 及び, 皮膚病巣内 ECP の検討. *皮膚* 35: 120—123, 1993.
  - 21) **Morita H, Yamamoto K, Kitano Y**: Elevation of serum major basic protein in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 9: 165—168, 1995.
  - 22) 鈴木康意, 石橋道治: 春期カタル患者涙液中 ECP 濃度. *アレルギーの臨床* 10: 409—412, 1990.
  - 23) **Yokoi N, Hirano S, Okamoto S, Matsumoto Y, Yokoi K, Ikeda T, et al**: Association of eosinophil granule major basic protein with atopic cataract. *Am J Ophthalmol* 122: 825—829, 1996.