

## 濾紙採取法を用いた涙液中分泌型 IgA の測定

星野 舞<sup>1)</sup>, 庄司 純<sup>1)</sup>, 稲田 紀子<sup>1)</sup>, 澤 充<sup>1)</sup>, 加藤 博司<sup>2)</sup><sup>1)</sup>日本大学医学部眼科学教室, <sup>2)</sup>大日本インキ化学工業株式会社

## 要 約

目的：濾紙採取法を用いた涙液中分泌型 IgA (secretory IgA, sIgA) の測定法を検討し、その臨床検査への応用の検討。

対象と方法：対象は、健常対照群 42 例 42 眼、コンタクトレンズ装用 (CL 装用) 群 15 例 15 眼、ドライアイ群 13 例 13 眼、ヘルペス群 6 例 6 眼である。健常対照群 18 例 18 眼で涙液 sIgA 値を朝、昼、夜の 3 回測定し、測定時間による涙液 sIgA 値の変動について検討した。また、健常例および CL 装用群では左右眼での比較も行った。涙液中 sIgA の測定はシルマー I 法に準じて涙液を採取後、シルマー試験紙を 0.5 M NaCl, 0.5% Tween 20 添加 0.05 M リン酸緩衝液 (pH 7.2) 200  $\mu$ l 中に浸漬して涙液を溶出し、ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法により涙液中 sIgA を測定した。

結果：涙液中 sIgA 値は、健常対照群  $1249.0 \pm 1025.0$

(平均値  $\pm$  標準偏差)  $\mu$ g/ml、コンタクトレンズ装用者群  $1057.4 \pm 1583.3 \mu$ g/ml、ドライアイ群  $197.8 \pm 91.3 \mu$ g/ml、ヘルペス群  $759.7 \pm 467.8 \mu$ g/ml であり、健常対照群とコンタクトレンズ装用群およびヘルペス群との間に有意差はなかった。健常対照群とドライアイ群の間には有意差があった ( $p < 0.0001$ )。健常対照群では朝、昼、夜で涙液中 sIgA 値は昼に上昇する傾向があった。左右眼での比較では両眼に有意差はなかった。

結論：涙液中 sIgA 値測定は涙腺に炎症を生じる疾患で変動し、涙腺の機能を検討するための臨床検査法として有用である。(日眼会誌 110 : 276-281, 2006)

キーワード：コンタクトレンズ、ドライアイ、ヘルペス、分泌型 IgA

## Clinical Evaluation of a Measurement Method for Secretory IgA in Tears

Mai Hoshino<sup>1)</sup>, Jun Shoji<sup>1)</sup>, Noriko Inada<sup>1)</sup>, Mitsuru Sawa<sup>1)</sup> and Hiroshi Kato<sup>2)</sup><sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine<sup>2)</sup>Dainippon INK and Chemicals Inc.

## Abstract

**Purpose** : To evaluate the efficacy of measurement of secretory IgA (sIgA) in tears with tear sampling methods using filter paper, and to review sIgA measurement method for clinical application.

**Subjects and methods** : Subjects were divided into the following 4 groups : a healthy control group, 29 eyes of 29 subjects ; a contact lens group, 15 eyes of 15 subjects ; a dry eye group, 13 eyes of 13 subjects ; and a herpes group, 6 eyes of 6 subjects. In all subjects the sIgA value in tears was measured. In addition, in eighteen eyes of 18 healthy control individuals, the tear sIgA value was measured three times, morning, noon, and night in one day, and the variation of tear sIgA value was checked. The tears were sampled by the Schirmer 1 method. Schirmer papers were eluted in 200  $\mu$ l of 0.5 M NaCl and 0.5% Tween 20 in 0.05 M phosphate-buffered solution (pH 7.2). Tear sIgA value was measured by ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay).

**Results** : Tear sIgA value was  $1249.0 \pm 1025.0 \mu$ g/

ml in the healthy control group ;  $1057.4 \pm 1583.3 \mu$ g/ml in the contact lens groups ;  $197.8 \pm 91.3 \mu$ g/ml in the dry eye group ; and  $759.7 \pm 467.8 \mu$ g/ml in the herpes group. There was no significant difference between the healthy control group and the contact lens group, or the control group and the herpes group. There was a significantly ( $p < 0.0001$ ) low value in the dry eye group in comparison with the healthy control group. In the 18 healthy control individuals, there was a tendency for the tear sIgA value collected at noon to be higher.

**Conclusion** : Measurement of the changes in tear sIgA values caused by inflammation of the lacrimal gland is useful as a clinical test of lacrimal gland function. Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 110 : 276-281, 2006)

Key words : Contact lens, Dry eye, Herpes, Secretory IgA

別刷請求先 : 173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1 日本大学医学部眼科学教室 星野 舞  
(平成 16 年 12 月 14 日, 平成 17 年 7 月 15 日改訂受理)

Reprint requests to : Mai Hoshino, M. D. Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine.  
30-1 Oyaguchi kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan.

(Received December 14, 2004 and accepted in revised form July 15)

## I 緒 言

IgA 抗体には、血清型と分泌型の 2 種類が存在する。分泌型 IgA (secretory IgA, sIgA) は、粘膜組織における粘液分泌物中や乳汁中に多く含まれ、眼では主に涙液中に含まれている。sIgA の構造は、J 鎖 (joining chain) によって結合し 2 量体となった IgA に、上皮細胞によって産生される分泌成分 (secretory component, SC) が結合した (IgA)<sub>2</sub>・J・SC という構造をしている。sIgA は細菌に対する粘膜付着阻害作用やコロニー形成阻止作用、ウイルスに対する中和抗体作用などの機能などが知られ、現在 sIgA は、粘膜防御機構での免疫グロブリンの主体であると考えられている<sup>1)</sup>。

これまで、涙液中 sIgA 測定における涙液の採取方法としては、マイクロピペット法<sup>2)3)</sup>、ガラス毛细管法<sup>4)6)8)</sup>、濾紙法<sup>5)</sup>、メチルセルロース膜法<sup>7)</sup>などが使用されている。また、sIgA の測定方法としては、抗 secretory component 抗体と抗 IgA 抗体とを組み合わせた ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法での測定が主体である。涙液中 sIgA 測定の対象は、健常成人とコンタクトレンズ装用者<sup>2)6)</sup>、アトピー性皮膚炎患者<sup>7)</sup>、角膜ヘルペス患者<sup>8)</sup>、アデノウイルス結膜炎<sup>9)</sup>であり、コンタクトレンズ装用や各種眼表面疾患で sIgA が変動することが指摘されている。しかし、既報における sIgA の測定方法は様々で、同一条件での比較ができにくい点、涙液の採取方法によっては涙液採取手技自体が測定誤差の原因となり得る可能性を含んでいる点、および ELISA での測定方法が secretory component を認識する系での測定であり、直接 sIgA を測定する方法で行われていない点がこれまでの問題点であると考えられる。したがって、涙液中 sIgA 値を眼科臨床検査として応用するためには、涙液採取方法および測定方法を統一して比較検討する必要があると考えられる。

今回我々は、涙液の採取が簡便である濾紙法で採取し、抗 sIgA 抗体を用いたサンドイッチ ELISA 法により涙液中 sIgA を直接測定する方法を検討した。さらに本法を用いて、健常成人および眼表面疾患例における涙液中 sIgA 値の変動について検討した。

## II 対象と方法

### 1. 対象および涙液採取法

本研究は日本大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。涙液中 sIgA 値の測定を行った対象の臨床像を表 1 に示した。対象は、健常対照群 42 例 42 眼、コンタクトレンズ (CL) 装用群 15 例 15 眼、ドライアイ群 13 例 13 眼、ヘルペス群 6 例 6 眼である。健常対照群は、眼疾患を認めず CL 装用歴のない健常成人とし、CL 装用群は、眼疾患を合併していない CL 装用中の健常成人とした。健常対照群および CL 装用群での群間比較における対象眼は右眼としたが、両群とも両眼の測定を行い左右眼の比較を行った。ドライアイ群およびヘルペス群の疾患群は、日本大学医学部附属板橋病院で角結膜疾患治療中の症例で、本検査に対してインフォームドコンセントの得られた症例とした。ドライアイ群の内訳は続発性シェーグレン症候群 11 例 11 眼および移植片対宿主病 (Graft versus host disease, GVHD) 2 例 2 眼、また、ヘルペス群は上皮型角膜ヘルペス 2 例 2 眼および実質型角膜ヘルペス 4 例 4 眼である。対象眼は角結膜疾患罹患眼もしくは両眼の場合には重症眼とした。

涙液採取は、Schirmer 1 法に従って、Schirmer 試験紙 (Schirmer tear production measuring strips<sup>®</sup>, 昭和薬品工業) を用いて涙液を採取した。涙液採取後の Schirmer 試験紙は、測定まで -20°C で保存した。

### 2. 涙液 sIgA の測定方法

#### 1) 濾紙採取法の検討

Schirmer 試験紙を用いた涙液採取法により、涙液中

表 1 対象症例

| 対象          | 症例数       | 年齢 (平均値 ± 標準偏差)<br>(歳) | 性差<br>(男 : 女) |
|-------------|-----------|------------------------|---------------|
| 健常対象        | 42 例 42 眼 | 33.4 ± 11.6            | 18 : 24       |
| CL 装用群      | 15 例 15 眼 | 32.0 ± 10.1            | 4 : 11        |
| HCL         | 4 眼       |                        |               |
| SCL         | 4 眼       |                        |               |
| FDSCL       | 5 眼       |                        |               |
| DSCL        | 2 眼       |                        |               |
| ドライアイ群      | 13 例 13 眼 | 62.9 ± 11.4            | 1 : 12        |
| 続発性 Sjögren | 11 眼      |                        |               |
| GVHD        | 2 眼       |                        |               |
| ヘルペス群       | 6 例 6 眼   | 60.7 ± 15.3            | 5 : 1         |
| 上皮型ヘルペス     | 2 眼       |                        |               |
| 実質型ヘルペス     | 4 眼       |                        |               |

HCL : ハードコンタクトレンズ, SCL : ソフトコンタクトレンズ, FDSCL : 頻回交換ソフトコンタクトレンズ, DSCL : ディスポーザブルソフトコンタクトレンズ, GVHD : 移植片対宿主病

sIgA 値を測定するにあたり、濾紙中の sIgA 濃度勾配および溶出率について検討した。

濃度勾配は、健常対象者の中から、涙液分泌量が 10 mm 以上である例から無作為に 11 例を抽出した。涙液採取後の Schirmer 試験紙を先端部、0~5 mm 部分、5~10 mm 部分の 3 つの小片を切り出して、各々の部分について sIgA 値を測定し、3 部分間で濾紙内に濃度勾配が存在するか否かを Tukey-Kramer 法を用いて統計学的に検討した。また、抽出率に関しては、標準液 10  $\mu$ l を Schirmer 試験紙に吸着させて、24 時間、 $-20^{\circ}\text{C}$  で保存した。その後、Schirmer 試験紙を解凍し、先端部を切断して以下に示す三種類の溶出液 200  $\mu$ l 中で  $4\sim 8^{\circ}\text{C}$ 、一晚静置して溶出した。使用した sIgA 標準液は、精製ヒト secretory IgA (ICN Pharmaceuticals 社, USA) 52 ng/ml であり、溶出液は、0.5 M NaCl, 0.5% Tween 20 添加 0.05 M リン酸緩衝液 (phosphate buffered solution, PBS, pH 7.2), 0.01 M リン酸緩衝液 (phosphate buffered solution, PBS, pH 7.2), 0.9% NaCl 溶液である。各種標準液で溶出した溶出液は、Schirmer 試験紙 1 mm が緩衝液 1  $\mu$ l を吸収できると換算されるため、40 倍希釈液となることから、標準液を各溶出液で 40 倍希釈した溶液を標準対照液とした。これらの溶出液および標準対照液の sIgA 値を後述する方法で測定し、溶出率 = (溶出液 sIgA 値)  $\div$  (標準対照液 sIgA 値)  $\times 100(\%)$  として算出した。

## 2) 臨床検体における sIgA 測定方法

対象症例から涙液採取後に冷凍保存した Schirmer 試験紙を解凍し、0.5 M NaCl, 0.5% Tween 20 添加 0.05 M PBS (pH 7.2), 200  $\mu$ l 中に浸漬、 $4\sim 8^{\circ}\text{C}$  で一晚静置して溶出し、涙液検体とした。涙液量は Schirmer 試験紙の目盛りを利用して、1 mm を 1  $\mu$ l として計算し、最終濃度を 40 倍希釈液とした。涙液中 sIgA は、ELISA 法により測定した。今回使用した ELISA 法は、既報<sup>10)</sup>に従ってマイクロプレート (EIA/RIA Stripwell™ Plate 1 $\times$ 8 Well, Flat Bottom, high bridging, type I, Corning, USA) に抗ヒト secretory IgA ヤギ抗血清 (ICN Pharmaceuticals 社, USA) を 125.5  $\mu$ g/ml に濃度調整して、その 100  $\mu$ l を各ウェルに分注して固相化した。固相化したウェルに涙液検体を分注し、室温で 60 分間反応させ、さらに、ペルオキシダーゼ標識化抗ヒト secretory IgA ヤギ抗体 (ICN Pharmaceuticals 社, USA) と室温で 60 分間反応させた後、テトラメチルベンジジン溶液で発色した。1N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  で反応を停止させた後、450 nm で吸光度を測定した。標準曲線は、精製ヒト secretory IgA (ICN Pharmaceuticals 社, USA) 2500 ng/ml で標準液を作製し、標準曲線用溶液は 3 倍希釈系列濃度 (2500, 833.5, 278, 92.5, 31, 10.5, 3.5, 0 ng/ml) の 8 点で涙液検体と同時に測定して作製した。

## 3. 検討項目

### 1) 各群における涙液中 sIgA 値

健常対照群と CL 装用群とにおいて、コンタクトレンズ装用の有無による涙液中 sIgA 値の変化について検討した。また、健常対象群とドライアイ群およびヘルペス群の疾患群との間で涙液中 sIgA 値の変化について検討した。測定結果の統計学的処理は Mann-Whitney U-test を使用し、危険率 5% 未満を有意差ありとした。

### 2) 涙液中 sIgA 値の日内変動および左右眼での変化

対象は、健常対照群のうち、同日内で朝、昼、夜の 3 回測定できた 18 例 18 眼 (平均年齢  $30.1 \pm 5.9$  (平均値  $\pm$  標準偏差), 男:女 = 6:12 例) で対象眼は右眼とした。涙液採取は朝、昼、夜の 3 回行い、採取時間は朝を 8 時  $\pm 1$  時間、昼を 14 時  $\pm 1$  時間、夜を 20 時  $\pm 1$  時間とし、朝、昼、夜における涙液中 sIgA 値について比較した。測定結果の統計学的処理は Friedman 検定を行い、危険率 5% 未満を有意差ありとした。さらに、朝、昼、夜において両眼測定し、左右眼の比較も行った。

## III 結果

### 1. 濾紙採取法の検討

今回 sIgA の測定に用いたサンドイッチ ELISA 法の代表的な検量線を図 1 に示す。濾紙中の濃度勾配を検討する目的で測定した、先端部、0~5 mm 部分、5~10 mm 部分での sIgA 値は、先端部  $1029 \pm 602$  (平均値  $\pm$  標準偏差)  $\mu$ g/ml, 0~5 mm 部分  $1011 \pm 510$   $\mu$ g/ml, 5~10 mm 部分  $1195 \pm 500$   $\mu$ g/ml であり、統計学的な有意差はなかった (図 2)。また、溶出率は、0.5 M NaCl, 0.5% Tween 20 添加 0.05 M リン酸緩衝液  $85.6 \pm 7.7\%$ , 0.01 M リン酸緩衝液  $36.4 \pm 8.6\%$ , 0.9% NaCl 溶液  $26.9 \pm 7.8\%$  であった。

### 2. 各群における涙液中 sIgA 値

健常対照の涙液中 sIgA 値の平均値は右眼  $1249 \pm 1025$   $\mu$ g/ml, 左眼  $1376 \pm 1582.4$   $\mu$ g/ml で、CL 装用群は右

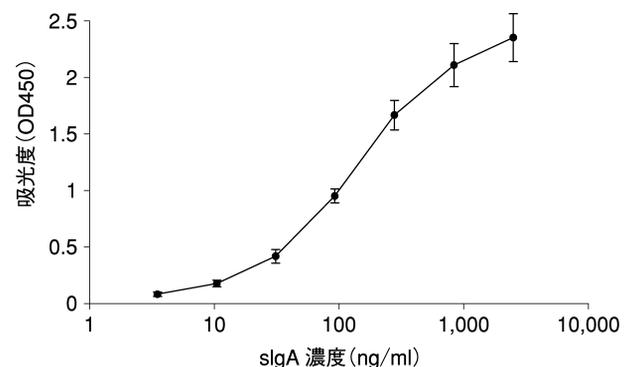


図 1 分泌型 IgA の検量線。

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法において 0, 3.5, 10.5, 31, 92.5, 278, 833.5, 2500 の 8 点で測定して作製した検量線。

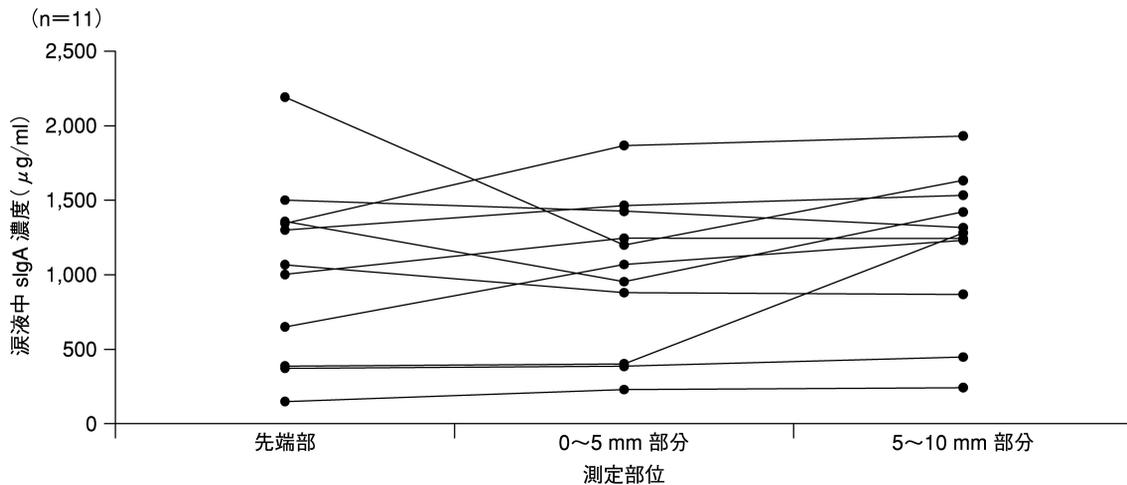


図 2 Schirmer 試験紙内での sIgA (secretory IgA) 濃度。

Schirmer 試験紙を先端部, 0~5 mm 部分, 5~10 mm 部分に分けて sIgA 値を測定した結果, 各部分の sIgA 濃度に差がなかった。

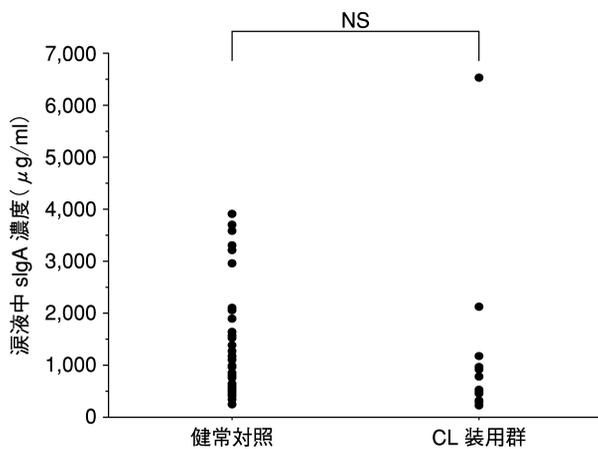


図 3 涙液中分泌型 IgA 値：健常対照とコンタクトレンズ(CL)装用者との比較。

両群間には統計学的有意差がない。

NS : no significant difference

眼 1057.4±1583.3 μg/ml, 左眼 1364±1223.8 μg/ml であり, 右眼を対象眼とした両群間に有意差はなかった(図 3)。また, 左右眼の比較において, 健常対照群, CL 装用群ともに, 涙液中 sIgA 値の右眼測定値と左眼測定値との間に有意差はなかった。

疾患群との検討では, ドライアイ群の涙液中 sIgA 値は, 197.8±91.3 μg/ml であり, 健常対照と比較して有意に低下(p<0.0001)していた。また, ヘルペス群での涙液中 sIgA 値の結果は, 759.7±467.8 μg/ml であり, 健常対照と比較して有意差はなかった(図 4)。

健常対照群の 5 パーセントタイル値を下限, 95 パーセントタイル値を上限に設定したものを健常値と仮定すると, 健常値は 322.4~3563.9 μg/ml であり, ドライアイ群では全ての症例が健常値以下, ヘルペス群では全ての症例が健常値内であった。

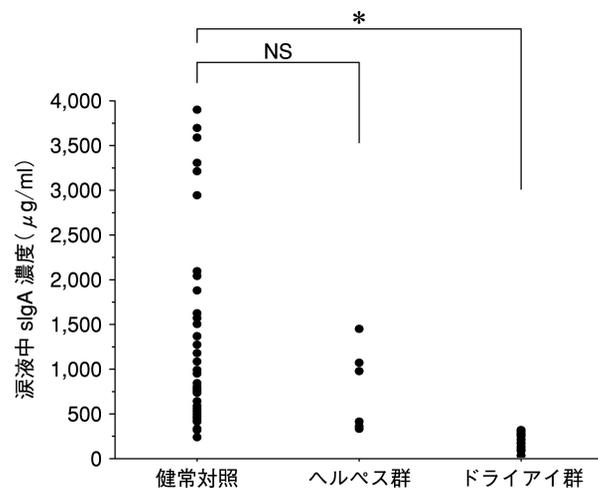


図 4 涙液中分泌型 IgA 値：健常対照とドライアイ群・ヘルペス群との比較。

\* : Mann Whitney U-test p<0.0001

### 3. 涙液中 sIgA の日内変動の検討

同日内に採取できた健常対照群 18 例 18 眼における各採取時間の涙液中 sIgA の朝の平均値は, 右眼 1414.8±1212.2 μg/ml, 左眼 1569.1±1711.5 μg/ml, 昼の平均値は右眼 2071.3±1243.7 μg/ml, 左眼 2800.5±2099.0 μg/ml, 夜の平均値は右眼 1342.0±635.6 μg/ml, 左眼 1589.1±1401.6 μg/ml であり, 右眼を対象眼として比較すると昼に有意に上昇するとの結果だった(p<0.05)(図 5)。しかし, 各測定時間において左眼測定値と右眼測定値との間に左右差はなかった。

## IV 考 按

今回, 濾紙採取法を用いて採取した涙液を使用してサンドイッチ ELISA 法による涙液中 sIgA の測定を行った。濾紙採取法では, 濾紙中の濃度勾配および濾紙からの回収率が測定誤差を生じる原因として検討を要する。

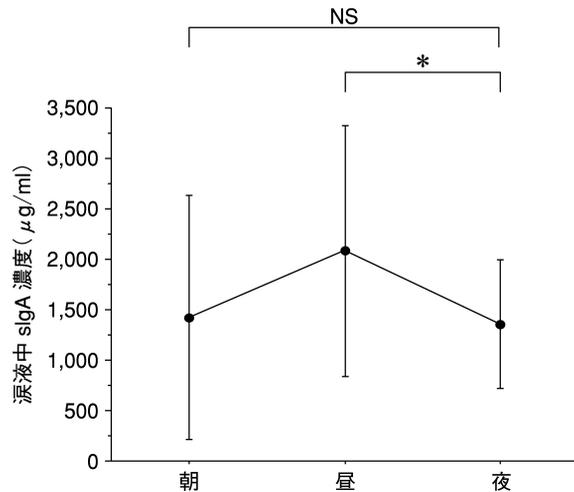


図5 測定時間による涙液中分泌型 IgA 値の変動。

\* : Friedman 検定  $p < 0.05$

したがって、濾紙内での濃度勾配および溶出率について検討したが、先端部分およびそれに続く 10 mm 以内の範囲では濃度勾配は問題ないとの結果が得られた。また、臨床検体の溶出に用いた 0.5 M NaCl, 0.5% Tween 20 添加 0.05 M リン酸緩衝液で良好な溶出率が得られた。以前に我々は涙液中 eosinophil cationic protein 濃度を測定する際に、今回と同様の組成により良好な結果を得ており<sup>11)</sup>、涙液中の成分の溶出に汎用性があることが考えられた。今回の溶出率の検討でも 86% と他の緩衝液 36% や生理食塩水 27% と比較して高い溶出率が得られており、臨床応用するには十分な溶出率であると考えられた。

sIgA の測定法として、これまでの方法は、抗ヒト IgA 抗体と抗ヒト Secretory component 抗体とを用いたサンドイッチ ELISA 法により測定する方法が多く報告<sup>24)7)</sup>されている。今回我々が作製した ELISA 法は、sIgA を直接認識する抗ヒト分泌型 IgA 抗体を用いて作製したものである。

今回は、健常成人と CL 装用者および疾患群であるドライアイ群、ヘルペス群について比較検討を行った。健常成人の涙液中 sIgA 値は  $1249 \pm 1025 \mu\text{g/ml}$  であった。既報の中で抗ヒト IgA 抗体と抗ヒト Secretory component 抗体とを用いたサンドイッチ ELISA 法で測定した健常成人における涙液 sIgA 値は、Toshitani ら<sup>7)</sup>はメチルセルロース膜法で涙液採取し  $1746.6 \pm 499.8 \mu\text{g/ml}$  であるとし、Vinding ら<sup>2)</sup>は、マイクロピペット法で涙液採取し健常成人の右眼で  $2450 \mu\text{g/ml}$  (レンジ 520~6450  $\mu\text{g/ml}$ )、左眼で  $2400 \mu\text{g/ml}$  (レンジ 360~5900  $\mu\text{g/ml}$ ) であり左右差はなかったとしている。また、その他の既報も合わせると、健常者の涙液中 sIgA 値は 300~2500  $\mu\text{g/ml}$  と報告<sup>2)~4)7)12)</sup>されている。しかし、これらの測定値の相違は涙液採取法や測定法が個々の報告により異なることに依存していると考えられる。今回我々

が検討した方法は、涙液採取法が安定しており、ELISA 法に用いた抗ヒト分泌型 IgA 抗体の性状から、涙液中 sIgA が正確に測定できているものと考えられた。

CL 装用者については  $1057.4 \pm 1583.3 \mu\text{g/ml}$  で、対象者によりややばらつきがみられる結果となった。涙液中 sIgA について、健常成人と CL 装用者とを比較した報告では、CL 装用者では sIgA の有意な低下<sup>2)4)5)</sup>と、有意な増加<sup>9)</sup>の報告とがあり必ずしも一定していない。これらの結果の相違は、涙液採取法や ELISA 法の測定系による問題と、対象となる CL 装用者の装用方法の相違が関係していると考えられる。また、連続装用における夜間の閉瞼により涙液中 sIgA が上昇するとの指摘もみられる<sup>12)</sup>。今回の検討では、正しい使用法のもと終日装用を行っている対象者であり、このような条件のもとでは、CL の種類を問わず、CL 装用により涙液中の sIgA は変化を受けないと考えられた。

また、角結膜疾患症例における涙液中 sIgA 値として、ヘルペス群では、健常域の値を示し、ドライアイ群では有意に低値であった。涙液中 sIgA の大半は涙腺で産生、分泌されると考えられている。また、健常対照者の測定レンジが広がったことや日内変動では大きな変動がみられなかったことから涙液中 sIgA 濃度は個人差があると考えられるが、ocular surface の恒常性維持により健常者ではそのレベルが一定に保たれている可能性があると考えられた。また、今回の結果から、涙液中 sIgA は角膜および結膜の炎症性変化には影響されにくい、涙腺に異常が生じるシェーグレン症候群や GVH-D では、涙腺組織の障害や機能低下が反映された結果として、涙液中 sIgA 値が低下したと考えられる。ドライアイを呈する疾患での涙液検査は、涙液量が減少することから涙液中の物質濃度が濃縮により上昇する可能性について注意が必要であるが、今回得られた sIgA の測定値異常は低下であり涙液量の減少が影響した変動ではないと考えられた。すなわち、濾紙を用いた涙液中 sIgA 値の測定は、涙腺機能を検討するための臨床検査法として利用できる可能性があると考えられた。

sIgA は、ocular surface の防御機構において重要な役割を果たしており、恒常性維持に作用しているが、生理的変動については不明である。今回、本検査法を臨床検査として応用する場合、生理的変動としての日内変動を把握することは重要であると考えられた。日内変動として同一日に朝、昼、夜と 3 回の涙液採取を行いその測定値を検討した。涙液中 sIgA の測定値は、昼に軽度の上昇がみられたが、その他はほとんど差がみられなかった。すなわち、涙液中 sIgA は昼間に高く、夜間に低くなる傾向がみられるものの、全体としてはほぼ同濃度で維持されている可能性があると考えられた。ただし、こうした分泌物質の定量的検討においては一定の時間に実施することが望ましいと考えられた。

## 文 献

- 1) **Tomasi TB, Larson L, Challacombe S, McNabb P** : Mucosal immunity : The origin and migration patterns of cells in the secretory system. *J Allergy Clin Immunol* 65 : 12—19, 1980.
  - 2) **Vinding T, Eriksen JS, Nielsen NV** : The concentration of lysozyme and secretory IgA in tears from healthy persons with and without contact lens use. *Acta Ophthalmol* 65 : 23—26, 1987.
  - 3) **Saini JS, Dhar S, Sharma A** : Role of tear secretory IgA in hard contact lens-related changes in the tarsal conjunctiva. *Can J Ophthalmol* 27 : 299—301, 1992.
  - 4) **Pearce DJ, Demirci G, Willcox MDP** : Secretory IgA epitopes in basal tears of extended-wear soft contact lens wearers and in non-lens wearers. *Aust N Z J Ophthalmol* 27 : 221—223, 1999.
  - 5) **Kijlstra A, Polak BC, Luyendijk L** : Transient decrease of secretory IgA in tears during rigid gas permeable contact lens wear. *Curr Eye Res* 11 : 123—126, 1992.
  - 6) **MacClellan KA, Cripps AW, Clancy RL, Billson FA** : The effect of successful contact lens wear on mucosal immunity of the eye. *Ophthalmology* 105 : 1471—1477, 1998.
  - 7) **Toshitani A, Imayama S, Shimozone Y, Yoshinaga T, Furue M, Hori Y** : Reduced amount of secretory component of IgA secretion in tear of patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 19 : 134—138, 1999.
  - 8) **Pramod NP, Dhevahi E, Sudham K, Kannan KA, Thyagarajan SP** : Tear secretory IgA : evaluation of usefulness as a diagnostic marker in herpetic keratitis. *Ocul Immunol Inflamm* 7 : 61—67, 1999.
  - 9) **Gupta AK, Sarin GS** : Serum and immunoglobulin levels in acute adenovirus conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 67 : 195—198, 1983.
  - 10) **加藤博司, 山田 節** : 分泌型 IgA 抗体測定の意義. 臨床化学(投稿中).
  - 11) **Shoji J, Kitazawa M, Inada N, Sawa M, Ono T, Kawamura M, et al** : Efficacy of tear eosinophil cationic protein level measurement using filter paper for diagnosing allergic conjunctival disorders. *Jpn J Ophthalmol* 47 : 64—68, 2003.
  - 12) **Willcox SMDP, Morris CA, Sweeney DF** : Tear changes in contact lens wearers following overnight eye closure. *Curr Eye Res* 17 : 183—188, 1998.
-