

コンタクトレンズ装用者における涙液中ケモカイン濃度の検討

岩崎 隆, 庄司 純, 稲田 紀子, 澤 充

日本大学医学部眼科学教室

要 約

目 的：コンタクトレンズ装用者における涙液中ケモカインの変化について検討する。

対象および方法：対象は、コンタクトレンズ非装用でかつ眼合併症がない健康対照群(コントロール群)26例26眼、眼合併症のないコンタクトレンズ装用者30例30眼(コンタクトレンズ群(CL群))および巨大乳頭結膜炎を合併したコンタクトレンズ装用例9例9眼(巨大乳頭結膜炎群(GPC群))である。シルマー紙を用いて涙液を採取し、涙液中のケモカイン発現を抗体アレイ法によりスクリーニングした後、interleukin-8(IL-8), eotaxin-2, pulmonary and activation-regulated CC chemokine(PARC)の濃度を enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)法により測定した。

結 果：抗体アレイ法を用いた検討では、IL-8, eotaxin-2, PARC はコントロール群と比較して4倍以上GPC群で高値を示した。ELISA 法による測定で、IL-8 はコントロール群で 75.2 ± 88.7 (平均値 \pm 標準偏差)

pg/ml, CL 群で 153.6 ± 252.8 pg/ml, GPC 群で 1154.5 ± 1739.3 pg/ml であり、コントロール群とGPC群との間に有意差 ($p < 0.01$ (Kruskal-Wallis 検定))があった。また、eotaxin-2 は全ての群で差がなかった。PARC は、コントロール群で 580.0 ± 324.8 pg/ml, CL 群で 631.7 ± 536.2 pg/ml, GPC 群で 2859.6 ± 2299.9 pg/ml と、コントロール群と比較してGPC群で有意に高値であった ($p < 0.05$ (Kruskal-Wallis 検定))。

結 論：涙液中ケモカイン濃度は、コンタクトレンズ装用だけでは変化がなかった。巨大乳頭結膜炎に関してはIL-8を中心とした好中球浸潤、PARCを中心とするリンパ球浸潤が誘因として考えられた。(日眼会誌 110: 723-729, 2006)

キーワード：コンタクトレンズ, 結膜炎, エオタキシン2, IL-8, PARC

Evaluation of the Chemokine Variation in Tears of Contact Lens Wearers

Yutaka Iwasaki, Jun Shoji, Noriko Inada and Mitsuru Sawa

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Nihon University

Abstract

Purpose : To evaluate the variation of chemokines in tears of contact lens wearers.

Subjects and methods : The subjects were divided into the three groups : a control group consisting of 26 eyes of 26 healthy volunteers without contact lenses a contact lens group (CL group) consisting of 30 eyes of 30 healthy contact lens wearers without ocular surface disorders, and a giant papillary conjunctivitis group (GPC group) consisting of 9 eyes of 9 patients with giant papillary conjunctivitis caused by contact lens wearing. Tear samples were taken by the modified Schirmer I method using a filter paper. Tear samples were eluted and analyzed for chemokines including interleukin-8 (IL-8), eotaxin-2, and pulmonary and activation-regulated CC chemokine (PARC) by the antibody array method. Concentrations of IL-8, eotaxin-2, and PARC in tears were determined quantitatively by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results : Using the antibody array method, the expression of IL-8, eotaxin-2, and PARC in the GPC group was 4-fold higher or greater than in the control group. In the measurement by ELISA, IL-8 levels

in the GPC group (1154.5 ± 1739.3 pg/ml) (mean \pm SD) were significantly higher (Kruskal-Wallis test, $p < 0.01$) than in the control (75.2 ± 88.7 pg/ml) and CL (153.6 ± 252.8 pg/ml) groups. The eotaxin-2 levels in tears did not show a statistical difference among the three groups. The PARC level in tears of the GPC group (2859.6 ± 2299.9 pg/ml) was significantly higher than in the control (589.0 ± 324.8 pg/ml) and CL (671.7 ± 536.2 pg/ml) groups (Kruskal-Wallis test, $p < 0.05$).

Conclusion : Wearing a contact lens per se disorders, does not cause chemokine variation in tears. However, an increase of IL-8 which induces neutrophilic invasion and an increase of PARC which induces lymphocyte invasion play an important roles in increasing the risk factor of GPC when wearing contacts.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 110 : 723-729, 2006)

Key words : Contact lens, Conjunctivitis, Eotaxin-2, IL-8, PARC

別刷請求先：173-0032 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 岩崎 隆
(平成 18 年 1 月 31 日受付, 平成 18 年 5 月 8 日改訂受理)

Reprint requests to : Yutaka Iwasaki, M. D. Department of Ophthalmology, School of Medicine, Nihon University, 30-1 Oyaguchikami-machi, Itabashi-ku, Tokyo 173-0032, Japan

(Received January 31, 2006 and accepted in revised form May 8, 2006)

I 緒 言

コンタクトレンズ装用者にみられる眼合併症は、臨床像の相違から巨大乳頭結膜炎(giant papillary conjunctivitis, GPC)¹⁾、コンタクトレンズ関連乳頭結膜炎(contact lens induced papillary conjunctivitis, CLPC)などの結膜合併症と感染性角膜潰瘍、周辺角膜浸潤、contact lens induced acute red eye(CLARE)などの角膜合併症²⁾とに分類されている。

これまで、巨大乳頭結膜炎症例における涙液中の起炎物質に関する検討では、ロイコトリエン B 4(leukotrien B 4, LTB 4)の増加³⁾、好酸球の遊走に關与するケモカインであるエオタキシン(eotaxin)の増加⁴⁾などが指摘されている。また、コンタクトレンズ装用に關連した角膜合併症では、炎症細胞の局所浸潤に關与するケモカインに注目した報告があり、好中球遊走に關与するインターロイキン 8(interleukin-8, IL-8)の増加⁵⁾が報告されている。しかし、コンタクトレンズの連続装用を行ったラットモデルでの角膜でのケモカイン mRNA 発現は、コンタクトレンズの連続装用だけでは角膜でのケモカイン mRNA 発現に変化がないことが報告⁶⁾されており、コンタクトレンズ装用と眼表面におけるケモカイン発現との関係は不明な点が多数ある。

角結膜における炎症の病態を解析する場合、涙液中の起炎物質を検討する方法が有用な手段であると考えられる。しかし、検体となる涙液量の制限から、これまでの報告は可能性の高い物質に限定した検索がほとんどであった^{3)~5)}。しかし、コンタクトレンズ装用により生じる角膜および結膜合併症の病態を検討するためには、多くの因子について検索する必要がある。今回我々は、同時に多種類の蛋白質発現の検索が可能な抗体アレイ法を用いて涙液中のケモカイン発現を定性的に検討すると

もに、抗体アレイ法から抽出された起炎候補物質を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)法で定量的検索を行った。

II 対象および方法

1. 対象症例

本研究は日本大学医学部倫理委員会の承認を得た。対象はインフォームドコンセントの得られた次の3群である。眼疾患を有さず、コンタクトレンズ非装用者である健常対照群(コントロール群)26例26眼、コンタクトレンズ関連結膜炎を含めた眼疾患を有しないコンタクトレンズ装用者30例30眼(コンタクトレンズ装用群(CL群))、巨大乳頭結膜炎を発症したコンタクトレンズ装用者9例9眼(巨大乳頭結膜炎群(GPC群))である。コントロール群およびCL群に関しては、ボランティアを対象とし、右眼を対象眼とした。GPC群に関しては、細隙灯顕微鏡検査による前眼部検査で上眼瞼結膜に直径1mm以上の巨大乳頭を有する症例とし、重症眼を対象眼とした。対象症例の内訳の詳細を表1に示した。

2. 涙液採取法

涙液採取は、既報⁷⁾に従ってシルマー試験紙を用いたシルマー1法で行った。すなわち、シルマー試験紙から涙液を0.5 M NaCl, 0.5% Tween 20 添加0.01 M リン酸緩衝液を用いて溶出し、40倍希釈液を作製して検体とした。

3. 抗体アレイ法

抗体アレイ法の対象は、コントロール26眼およびGPC群9眼中から各3眼を無作為に抽出して行った。抗体アレイ法は、Ray Bio[®] Human Chemokine Antibody Array kit (Ray Biotech, Inc., Norcross, Ga, USA)を用いて行った(図1)。検体は40倍希釈涙液1mlを使用し、使用説明書の方法に従って反応を行った。化学発光

表 1 対象症例および検査内訳

	コントロール群	CL 群	GPC 群
症例数(眼)	26	30	9
性別(男性:女性)	14:12	21:9	5:4
年齢(平均値±標準偏差)	31.9±5.6	28.8±6.2	27.0±11.3
コンタクトレンズ種類			
HCL	—	3	1
SCL	—	5	2
FRSCL	—	14	4
DSCL	—	8	2
検査方法			
抗体アレイ法(眼)	3	NT	3
ELISA 法(眼)	26	30	9

GPC: giant papillary conjunctivitis, HCL: ハードコンタクトレンズ, SCL: 従来型ソフトコンタクトレンズ, FRSCL: 2週間頻回交換ソフトコンタクトレンズ, DSCL: 1日交換ディスポーザブルコンタクトレンズ, ELISA: enzyme linked immunosorbent assay, NT: not tested

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	POS	POS	NEG	NEG	BLC	CCL 28	Ck β 8-1	CTACK	CXCL16	ENA-78	Eotaxin-1	Eotaxin-2
2	POS	POS	NEG	NEG	BLC	CCL 28	Ck β 8-1	CTACK	CXCL16	ENA-78	Eotaxin-1	Eotaxin-2
3	Eotaxin-3	Fractalkine	GCP-2	GRO	GRO α	HCC-4	I-309	I-TAC	IL-8	IP-10	Lymphotactin	MCP-1
4	Eotaxin-3	Fractalkine	GCP-2	GRO	GRO α	HCC-4	I-309	I-TAC	IL-8	IP-10	Lymphotactin	MCP-1
5	MCP-2	MCP-3	MCP-4	MDC	MIG	MIP-1 α	MIP-1 β	MIP-1 δ	MIP-3 α	MIP-3 β	MPIF-1	NGF R
6	MCP-2	MCP-3	MCP-4	MDC	MIG	MIP-1 α	MIP-1 β	MIP-1 δ	MIP-3 α	MIP-3 β	MPIF-1	NGF R
7	PARC	RANTES	SDF-1 α	SDF-1 β	TARC	TECK	BLANK	BLANK	BLANK	BLANK	BLANK	POS
8	PARC	RANTES	SDF-1 α	SDF-1 β	TARC	TECK	BLANK	BLANK	BLANK	BLANK	BLANK	POS

図 1 抗体アレイ法。

メンブレン上にスポットされている各種ケモカイン抗体の種類

POS : positive control, NEG : negative control, BLC : B-lymphocyte chemoattractant/CXCL13, CCL28 : CCK-1, Ck β 8-1 : chemokine- β -8-1, CTACK : cutaneous T-cell Attracting chemokine/CCL27, CXCL16 : CXC chemokine ligand 16, ENA-78 : epithelial neutrophil-activating protein 78/CXCL5, Eotaxin-1, -2, -3 : eotaxin 1/CCL11, 2/CCL24, 3/CCL24, Fractalkine : fractalkine/CX3CL1, GCP-2 : granulocyte chemotactic protein 2/CXCL6, GRO : growth related oncogene/CXCL, GRO α : growth related oncogene α /CXCL1, HCC-4 : hemofiltrate CC chemokine 4/CCL16, I-309 : I-309/CCL1, I-TAC : interferon-inducible T cell alpha chemoattractant/CXCL11, IL-8 : interleukin 8, IP-10 : interferon-inducible protein 10/CXCL10, Lymphotactin : lymphotactin/XCL1, MCP-1, -2, -3, -4 : Monocyte chemoattractant protein 1/CCL2, 2/CCL8, 3/CCL7, 4/CCL13, MDC : macrophage-derived chemokine/CCL22, MIG : monokine induced by gamma interferon/CXCL9, MIP-1 α , -1 β , -1 δ , -3 α , -3 β : macrophage inflammatory protein-1 α /CCL3, -1 β CCL4, -1 δ /CCL15, -3 α /CCL20, -3 β /CCL19, MPIF-1 : myeloid progenitor inhibitory factor 1/CCL23, NGF R : nerve growth factor receptor, PARC : pulmonary and activation-regulated chemokine/CCL18, RANTES : regulated upon activation, normal T-cell expressed, and presumably secreted/CCL5, SDF-1 α , -1 β : stromal cell-derived factor 1 α /CXCL12, 1 β /CXCL12, TARC : Thymus and activation-regulated chemokine/CCL17, TECK : thymus-expressed chemokine/CCL25, BLANK : blank

させた抗体アレイ法のメンブレンは、BioMax[®] Light film (Kodak, 東京) に転写後、Gel-Pro Analyzer ソフトウェア (Media Cybernetics, Inc., Silver Spring, Maryland, USA) を用いた densitometry 法により発光度を測定した。

4. 涙液中ケモカイン濃度の測定

検査は 3 群内の全ての症例を対象に行った (表 1)。涙液検体は、ELISA 法により、eotaxin-2/CCL 24 および pulmonary and activation regulated CC chemokine (PARC/CCL 18) の測定を行った。eotaxin-2 の測定は、Ray Bio[®] Human eotaxin-2 ELISA kit (Ray Biotech, Inc., Norcross, Ga, USA), PARC の測定は Ray Bio[®] Human PARC ELISA kit (Ray Biotech, Inc., Norcross, Ga, USA) を用いて、使用説明書の方法に従って行った。また、涙液検体の IL-8 測定は enzyme immunoassay (EIA) 法によるイムライズ (三菱化学ヤトロン, 東京) で測定した。今回使用した ELISA 法および EIA 法の測定下限値は、IL-8 が 60 pg/ml 未満、eotaxin-2 が 80 pg/ml 未満、PARC が 80 pg/ml 未満であり、測定下限値以上の検体を陽性検体、測定下限値未満の検体を陰性検体と判定した。

検体の陽性率に関しては、Fisher 直接確率を用い、陽性検体の測定値に関しては Kruskal-Wallis 検定を用いて統計学的に検討し、危険率 5% 未満を有意差ありと判定した。

III 結 果

1. 抗体アレイ法

抗体アレイ法で検索したコントロール群と GPC 群の代表例を図 2 に示す。抗体アレイ法により検出されたケモカインについてコントロール群と GPC 群とを比較検討した。GPC 群 3 例で陽性に検出されたケモカインの平均値が、コントロール群 3 例の平均値と比較して 4 倍以上高値であったものは、eotaxin-2, IL-8, macrophage-derived chemokine (MDC), macrophage inflammatory protein 3 alpha (MIP-3 α), PARC, stromal cell-derived factor 1 alpha (SDF-1 α) であった (図 3)。これらの因子の中で、GPC 群で強発現していたものは、eotaxin-2, IL-8, PARC であった (図 3)。また、GPC 群における eotaxin サブクラスは、eotaxin-2 が eotaxin-1 および eotaxin-3 よりも発現が強かった (図 4)。

2. ELISA 法

IL-8 は、全ての群の全ての症例で陽性であった。IL-8 の測定値は、コントロール群で 75.2 \pm 88.7 (平均値 \pm 標準偏差) pg/ml, CL 群で 153.6 \pm 252.8 pg/ml, GPC 群で 1154.5 \pm 1739.3 pg/ml であり、コントロール群と GPC 群、コントロール群と CL 群との間に有意差 ($p < 0.01$) があった (図 5)。eotaxin-2 は、コントロール群で 26 眼中 5 眼, CL 群で 30 眼中 8 眼, GPC 群で 9 眼中 6 眼が陽性であり、陽性率に差はなかった。また、陽性検体の測定値は、コントロール群で 66.5 \pm 33.8 pg/ml,

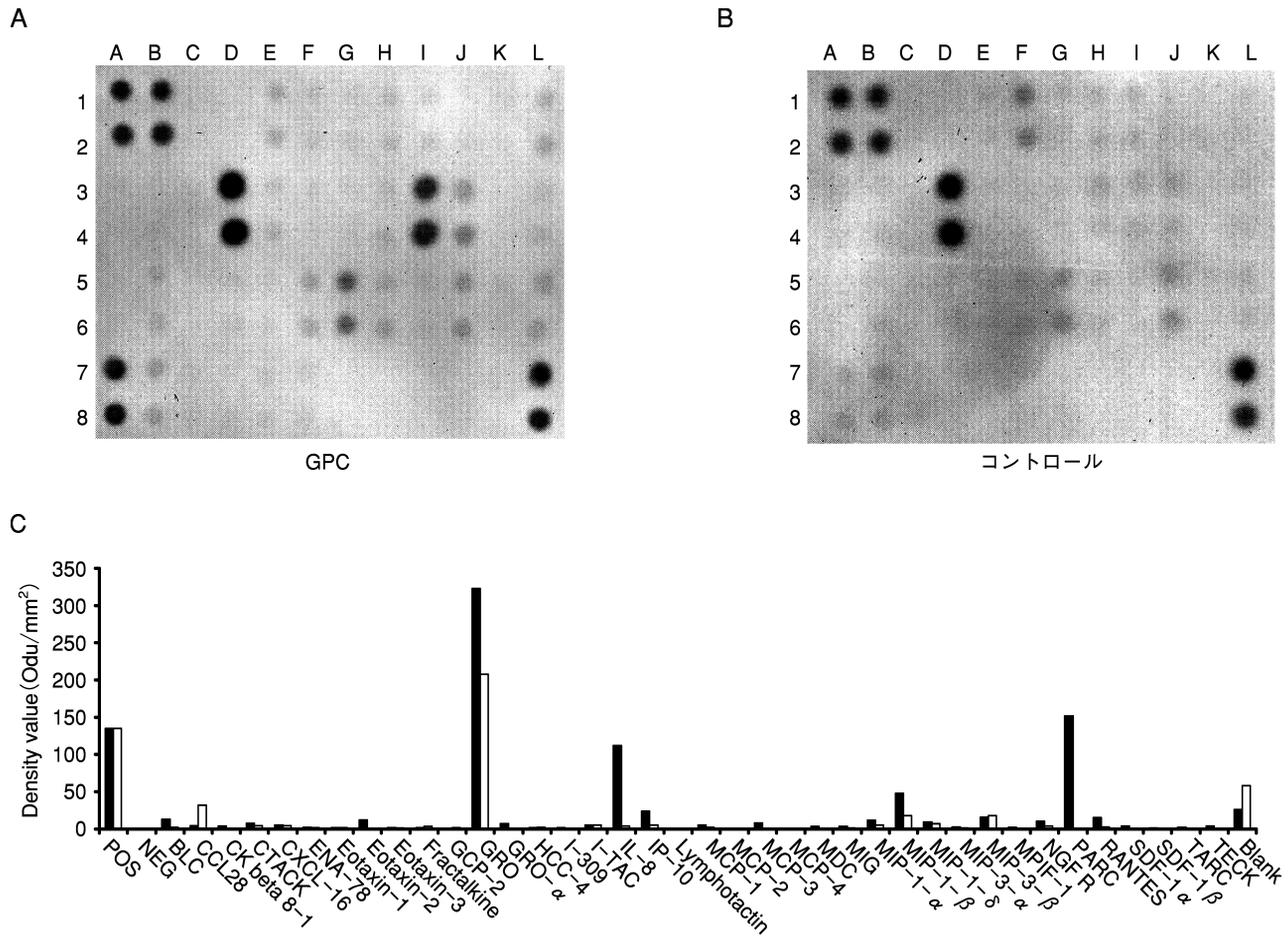


図 2 抗体アレイ法の代表例。
 A：巨大乳頭結膜炎代表例の抗体アレイ写真。
 B：健康対照(コントロール)代表例の抗体アレイ写真。
 C：写真 A および写真 B の densitometry。
 ■：GPC 群, □：コントロール群

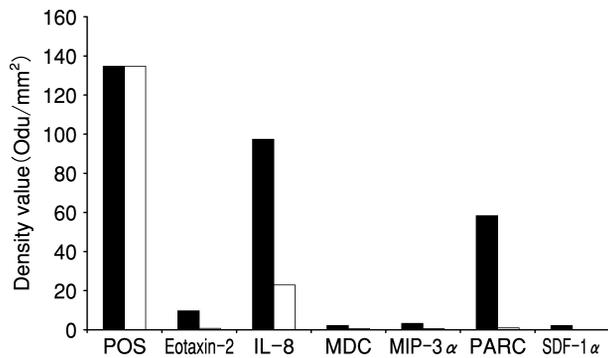


図 3 抗体アレイ結果。
 抗体アレイ法で検索した各 3 症例の平均値。GPC 群とコントロール群とを比較して 4 倍以上差があったケモカインを示す(略号は図 1 参照)。
 ■：GPC 群, □：コントロール群

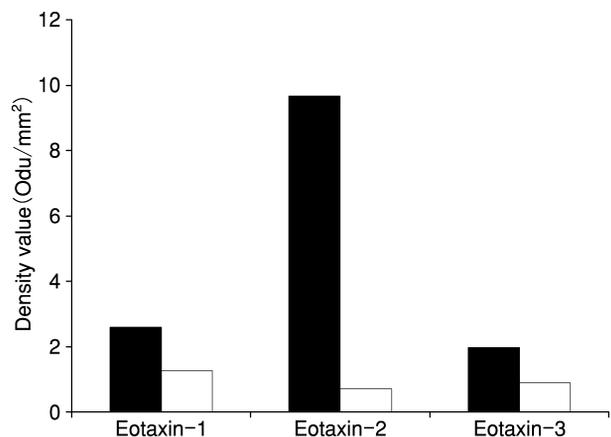


図 4 抗体アレイ法による eotaxin-1, -2, -3 の比較。
 eotaxin サブクラスの中では, eotaxin-2 が eotaxin-1, -3 と比較して強く発現されている。
 ■：GPC 群, □：コントロール群

CL 群で 69.1 ± 30.6 pg/ml, GPC 群で 1125.5 ± 1546.9 pg/ml と, 各群間で差がなかった(図 6)。PARC は, コントロール群で 26 眼中 20 眼, CL 群で 30 眼中 15 眼, GPC 群で 9 眼中 9 眼が陽性であった。陽性率は, コン

コントロール群と比較して CL 群では有意 ($p < 0.05$) に低く, GPC 群との間に差はなかった。また, 陽性検体の測定値は, コントロール群で 75.2 ± 88.7 pg/ml, CL 群で

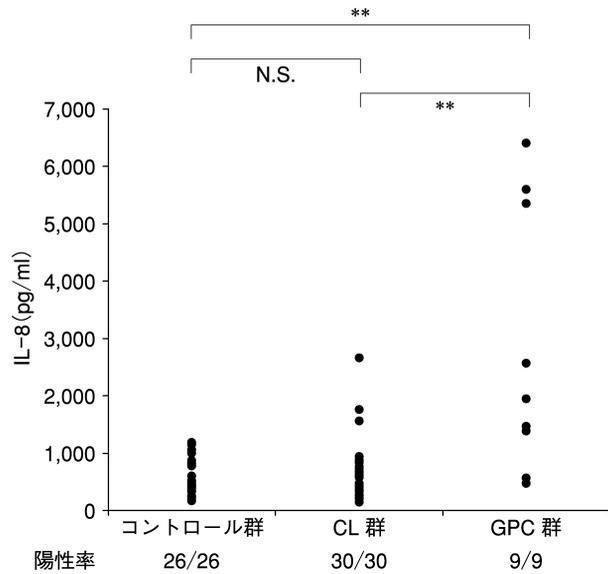


図 5 涙液中 IL-8 濃度：enzyme linked-immunosorbent assay (ELISA) 法。
** : $p < 0.01$ (Kruskal-Wallis 検定), N. S. : not significant

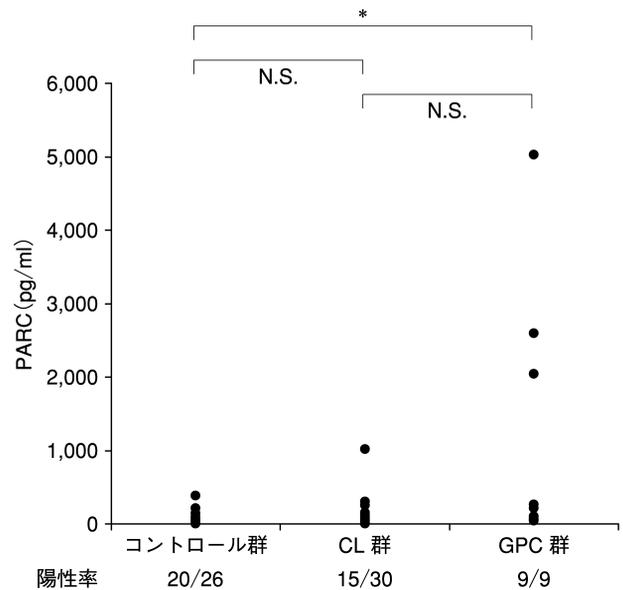


図 7 涙液中 PARC 濃度：ELISA 法。
* : $p < 0.05$ (Kruskal-Wallis 検定), N. S. : not significant

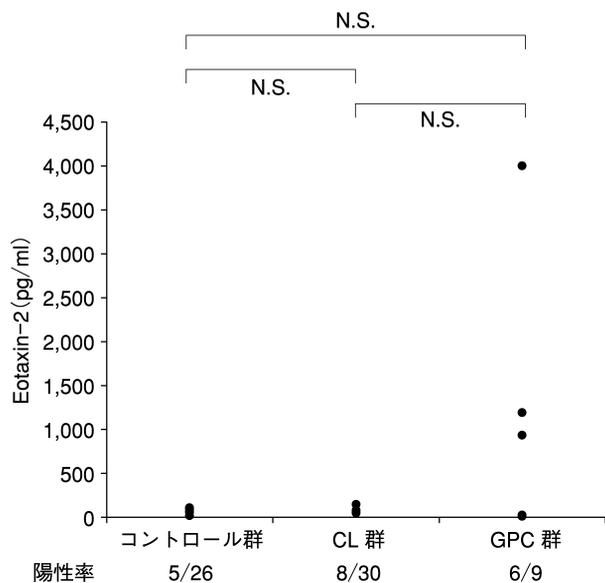


図 6 涙液中 eotaxin-2 濃度：ELISA 法。
N. S. : not significant

153.6 ± 252.8 pg/ml, GPC 群で 1154.5 ± 1739.3 pg/ml と、コントロール群に対し GPC 群は有意に高値を示した ($p < 0.01$) (図 7)。

また、GPC 群の患者背景では、IL-8 高値全例でコンタクトレンズの汚れがみられ、アトピー性皮膚炎合併症例は、アトピー性皮膚炎を有していない症例と比較して eotaxin-2 と PARC が高値を示した (表 2)。

IV 考 按

コンタクトレンズ装着に伴う角結膜の合併症の中の一つに、GPC がある。GPC の発症機序としてコンタクト

レンズによる機械的刺激と免疫学的機序とが考えられている⁹⁾が、免疫学的機序に関しては十分に解明されていない。今回、GPC で生じる炎症およびその免疫学的機序を解析する方法として、涙液中のケモカイン発現について検討した。

今回、健常対照者と GPC 症例とを対象として、抗体アレイ法によるスクリーニングを行い比較検討した。健常対照の 4 倍以上の発現増加がみられた eotaxin-2 などの 6 因子の中の上位 3 因子である IL-8, eotaxin-2, PARC について ELISA 法による定量的検討を健常対照者、眼合併症のないコンタクトレンズ着用者、GPC を合併したコンタクトレンズ着用者を対象に行った。

IL-8 は好中球の遊走に関するケモカインであると考えられている。今回の検討から、コンタクトレンズ着用者であっても眼疾患または眼合併症のない症例であれば IL-8 の変動はみられず、GPC 合併例では有意に高値となることが判明した。Hingorani ら⁸⁾はアレルギー性結膜疾患での IL-8 について免疫組織化学的に検討し GPC で増強していたことを示した。一方、角膜合併症においては Thakur ら⁵⁾により IL-8 による好中球浸潤が角膜浸潤病変や結膜炎の発症に関与するとして報告されている。さらに、IL-8 の増加に関しては、コンタクトレンズの細菌汚染が IL-8 の増加に関与するとの報告⁹⁾など、細菌汚染とケモカインとの関係が指摘されている。また、GPC の誘因に関する retrospective 研究¹⁰⁾では、頻回交換ソフトコンタクトレンズの場合、交換を行う期間が長い症例で GPC が発症しやすいとされている。したがって、GPC には、コンタクトレンズの汚染による IL-8 の発現増強が関与していると考えられ、IL-8 によ

表 2 巨大乳頭結膜炎症例

症例	年齢	性別	IL-8(pg/ml) (感度: ≥60 pg/ml)	Eotaxin-2(pg/ml) (感度: ≥80 pg/ml)	PARC(pg/ml) (感度: ≥80 pg/ml)	AD 合併	CL 種類
症例 1	26	男	472	7.6	103.6	-	DSCL
症例 2	18	男	6400	929.6	2035.4	+	FRSCL
症例 3	21	女	5352	感度以下	74.0	-	SCL
症例 4	25	女	1376	感度以下	44.4	-	FRSCL
症例 5	32	男	5600	4000.0	5021.6	+	HCL
症例 6	54	男	2568	23.6	209.0	-	SCL
症例 7	22	女	560	感度以下	50.4	-	DSCL
症例 8	16	男	1944	1187.2	2589.4	+	FRSCL
症例 9	29	女	1464	5.2	262.9	-	FRSCL

PARC: pulmonary and activation-regulated CC chemokine, AD: アトピー性皮膚炎, CL: コンタクトレンズ, HCL: ハードコンタクトレンズ, SCL: 従来型ソフトコンタクトレンズ, FRSCL: 2週間頻回交換ソフトコンタクトレンズ, DSCL: 1日交換ディスプレイザブルコンタクトレンズ

り角膜および結膜に好中球浸潤を中心とした急性炎症が生じる可能性が考えられる。しかし、巨大乳頭の病理学的観察では、浸潤細胞として好中球の他、好酸球、好塩基球、リンパ球、形質細胞、マスト細胞などがあげられている¹⁾ことから、巨大乳頭の病態にはIL-8以外にも複数のケモカインが関与している可能性が考えられた。

eotaxin は、アレルギー反応における好酸球遊走に関与するケモカインである。これまで、eotaxin とGPCとの関係についての報告があるが、Moschosら⁴⁾は、コンタクトレンズ装用に伴うGPC症例では、eotaxinが有意に増加していることを報告している。また、義眼装用者にみられる慢性のGPC症例では、健常対照と比較して涙液中のeotaxin濃度に差がなく、慢性のGPCへの好酸球の関与は少ないとの報告¹¹⁾もあり、eotaxinがGPCの病態と関連しているか否かについては不明であった。近年、eotaxinにはeotaxin-1, eotaxin-2, eotaxin-3の3つのサブクラスが報告されている^{12)~14)}。気管支喘息症例においてeotaxinサブクラスの発現をみた報告では抗原誘発後にeotaxin-1は約6時間後の遅発相の初期に発現するのに対して、eotaxin-2は抗原誘発約24時間後の遅発相の晩期に発現し、アレルギー炎症の慢性化に関与することが報告された¹⁵⁾。従来のGPCとeotaxinに関する報告はeotaxin-1に関するものであり、コンタクトレンズ装用者においてeotaxin-1以外のサブクラスの検討は報告されていない。また、今回の抗体アレイ法での検討によりGPC群ではeotaxin-1, eotaxin-3よりもeotaxin-2が高値を示した。したがって、今回は涙液中eotaxin-2の測定を行い、コンタクトレンズ装用との関係を検討した。GPCの発症に対しては、アトピー素因の関与が報告され¹⁰⁾、病理学的検索結果では巨大乳頭組織での好酸球増加¹⁶⁾、マスト細胞の脱顆粒¹⁷⁾がみられ、即時型アレルギー反応が免疫応答の中心であるとされている。今回、CL群では、eotaxin-2発現に変化はみられなかった。また、GPC群では、高値例と不変例とが存在した。すなわち、eotaxin-2はGPC

症例での好酸球浸潤に関与する可能性があるものの、巨大乳頭形成の絶対条件ではなく、発現の程度はアトピー素因の程度に依存する可能性が考えられた。

PARCは、CCケモカイン(CCL18)に分類され、naïve T細胞に対して作用し、リンパ節の胚中心やT細胞領域に存在する樹状細胞¹⁸⁾、肺胞マクロファージ¹⁹⁾に強く発現されるとされている。また、臨床的にみられるPARCの発現増強は、特にアレルギー疾患で注目されており、アトピー性皮膚炎における真皮中のランゲルハンス細胞²⁰⁾、春季カタル症例での結膜下組織中のCD68陽性細胞²¹⁾などが報告されている。これらの報告から、PARCはT細胞応答に関与する疾患および病態に関与する重要なケモカインであると考えられる。また、その発現にはスーパー抗原としての作用があるブドウ球菌細胞外毒素B(Staphylococcal enterotoxin B, SEB)²²⁾やアレルギー²⁰⁾により増強されるなどの報告がある。今回の結果は、CL群はコントロール群と有意差を認めなかったが、GPC群はコントロール群と有意差がみられた。すなわち、GPC群におけるPARCの発現増強はコンタクトレンズの細菌またはアレルギー汚染により生じた可能性が考えられ、その反応にはアトピー素因が関与していると考えられた。また、GPCと同様の巨大乳頭を形成する春季カタル症例での発現増強が報告されていることから、PARCは巨大乳頭の病態に関与している可能性が示唆された。

GPCに関してはIL-8を中心とした好中球浸潤、PARCを中心とするリンパ球浸潤が誘因として考えられた。また、アトピー素因により増強するeotaxin-2やPARCが増悪因子として作用することにより、アトピー素因を有する症例において、よりGPCを形成しやすい病態が形成される可能性が示唆された。

本研究の一部は文部科学省科学研究補助金(基礎研究(C)(2)課題番号16591771, 澤 充)の助成を受けた。

文 献

- 1) **Allansmith MR, Korb DR, Greiner JV, Henriquez AS, Simon MA, Finnemore VM** : Giant papillary conjunctivitis in contact lens wearers. *Am J Ophthalmol* 83 : 697—708, 1977.
- 2) **Sweeney DF, Jalbert I, Covey M, Sankaridurg PR, Vajdic C, Holden BA, et al** : Clinical Characterization of corneal infiltrative events observed with soft contact lens wear. *Cornea* 22 : 435—442, 2003.
- 3) **Irkec MT, Orhan M, Erdener U** : Role of tear inflammatory mediators in contact lens-associated giant papillary conjunctivitis in soft contact lens wearers. *Ocul Immunol Inflamm* 7 : 35—38, 1999.
- 4) **Moschos MM, Eperon S, Guex-Crosier Y** : Increased eotaxin in tear of patients wearing contact lenses. *Cornea* 23 : 771—775, 2004.
- 5) **Thakur A, Willcox MD** : Cytokine and lipid inflammatory mediator profile of human tears during contact lens associated inflammatory diseases. *Exp Eye Res* 67 : 9—19, 1998.
- 6) **Szliter EA, Morris CA, Carney F, Gabriel MM, Hazlett LD** : Development of a new extended-wear contact lens model in the rat. *CLAO J* 28 : 119—123, 2002.
- 7) **Shoji J, Kitazawa M, Inada N, Sawa M, Ono T, Kawamura M, et al** : Efficacy of eosinophil cationic protein level measurement using filter paper diagnosing allergic conjunctival disorders. *Jpn J Ophthalmol* 47 : 64—68, 2003.
- 8) **Hingorani M, Calder VL, Buckley RJ, Lightman SL** : The role of conjunctival epithelial cells in chronic ocular allergic disease. *Exp Eye Res* 67 : 491—500, 1998.
- 9) **Hume E, Sack R, Stapleton F, Willcox M** : Induction of cytokines from polymorphonuclear leukocytes and epithelial cells by ocular isolates of *Serratia marcescens*. *Ocul Immunol Inflamm* 12 : 287—295, 2004.
- 10) **Donshik PC, Porazinski AD** : Giant papillary conjunctivitis in frequent-replacement contact lens wearers : a retrospective study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 97 : 205—216, 1999.
- 11) **Sarac O, Erdener U, Irkec M, Us D, Gungen Y** : Tear eotaxin levels in giant papillary conjunctivitis associated with ocular prosthesis. *Ocul Immunol Inflamm* 11 : 223—230, 2003.
- 12) **Griffiths-Johnson DA, Collins PD, Rossi AG, Jose PJ, Williams TJ** : The chemokine, eotaxin, activates guinea-pig eosinophils *in vitro* and causes their accumulation into the lung *in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun* 197 : 1167—1172, 1993.
- 13) **Forssmann U, Ugucioni M, Loetscher P, Dahinden CA, Langen H, Thelen M, et al** : Eotaxin-2, a novel CC chemokine that is selective for the chemokine receptor CCR3, and acts like eotaxin on human eosinophil and basophil leukocytes. *J Exp Med* 185 : 2171—2176, 1997.
- 14) **Shinkai A, Yoshisue H, Koike M, Shoji E, Nakagawa S, Saito A, et al** : A novel human CC chemokine, eotaxin-3, which is expressed in IL-4-stimulated vascular endothelial cells, exhibits potent activity toward eosinophils. *J Immunol* 163 : 1602—1610, 1999.
- 15) **Ravensberg AJ, Ricciardolo FLM, van Schadewijk A, Rabe KF, Sterk PJ, Hiemstra PS, et al** : Eotaxin-2 and eotaxin-3 expression is associated with persistent eosinophilic bronchial inflammation in patients with asthma after allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 115 : 779—785, 2005.
- 16) **Srinivasan BD, Takobiec FA, Iwamoto T, DeVoe AG** : Giant papillary conjunctivitis with ocular prostheses. *Arch Ophthalmol* 97 : 892, 1979.
- 17) **Henriquez AS, Kenyon KR, Allansmith MR** : Mast cell ultrastructure : comparison in contact lens associated giant papillary conjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 99 : 1266, 1981.
- 18) **Lindhout E, Vissers JL, Hartgers FC, Huijbens RJ, Scharenborg NM, Figdor CG, et al** : The dendritic cell-specific CC-chemokine DC-CK 1 is expressed by germinal center dendritic cells and attracts CD 38-negative mantle zone B lymphocytes. *J Immunol* 166 : 3284—3289, 2001.
- 19) **Hieshima K, Imai T, Baba M, Shoudai K, Ishizuka K, Nakagawa T, et al** : A novel human CC chemokine PARK that is most homologous to macrophage-inflammatory protein-1 alpha/LD 78 alpha and chemotactic for T lymphocytes, but not for monocytes. *J Immunol* 159 : 1140—1149, 1997.
- 20) **Pivarcsi A, Gombert M, Dieu-Nosjean MC, Lauerma A, Kubitzka R, Meller S, et al** : CC Chemokine ligand 18, an atopic dermatitis-associated and dendritic cell-derived chemokine, is regulated by Staphylococcal products and allergen exposure. *J Immunol* 173 : 5810—5817, 2004.
- 21) **Abu El-Asrar AM, Struyf S, Al-Kharashi SA, Missotten L, Van Damme J, Geboes K** : Expression of T lymphocyte chemoattractants and activation markers in vernal keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 86 : 1175—1180, 2002.
- 22) **Schutyser E, Struyf S, Wuyts A, Put W, Geboes K, Grillet B, et al** : Selective induction of CCL 18/PARC by staphylococcal enterotoxins in mononuclear cells and enhanced levels in septic and rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol* 31 : 3755—3762, 2001.