

タクロリムス点眼液 0.1% で治療した春季カタル症例の 涙液中アレルギー関連因子の検討

堀 眞輔, 庄司 純, 稲田 紀子, 澤 充

日本大学医学部視覚科学系眼科学分野

要 約

目的: タクロリムス点眼薬(タクロリムス点眼液 0.1%)を用いた春季カタル治療における涙液中アレルギー炎症関連因子(eosinophil cationic protein: ECP と各種ケモカイン)の検討。

対象と方法: 対象はタクロリムス点眼薬で治療した春季カタル 6 例 6 眼(VKC 群)と健常対照 5 例 5 眼(対照群)である。方法は VKC 群のタクロリムス点眼薬開始時(点眼前群)と点眼 4±2 週後(点眼後群)および対照群の涙液を採取し、涙液 ECP 値とケモカインプロファイルを測定した。涙液採取は Schirmer 試験紙を用いた濾紙法で行った。涙液 ECP 値は chemi-immunoluminescent enzyme immunoassay (CLEIA) 法で、ケモカインプロファイルは抗体アレイ法で測定した。

結果: VKC 群で上昇し、かつタクロリムス点眼薬

の治療により有意に低下したケモカインは、growth related oncogene (GRO)- α , eotaxin-2 および thymus and activation-regulated chemokine (TARC) であった。涙液 ECP 値は点眼前 3,092±1,658(平均値±標準偏差) ng/ml, 点眼後 464±775 ng/ml で 6 例中 5 例で治療後に有意に低下した($p<0.05$)。

結論: 春季カタルに対するタクロリムス点眼薬治療は、アレルギー炎症に関与する eotaxin-2 や TARC などのケモカイン抑制効果があると考えられた。(日眼会誌 115: 1079—1085, 2011)

キーワード: 春季カタル, タクロリムス, eosinophil cationic protein, 涙液検査, ケモカイン

Allergy Related Factors in Tears of Patients with Vernal Keratoconjunctivitis Undergoing Topical 0.1% Tacrolimus Treatment

Shinsuke Hori, Jun Shoji, Noriko Inada and Mitsuru Sawa

Division of Ophthalmology Department of Visual Sciences, Nihon University School of Medicine

Abstract

Purpose: To investigate, using tear fluid analysis, the effects of topical 0.1% tacrolimus therapy on the pathophysiology of vernal keratoconjunctivitis (VKC).

Subjects and methods: Subjects were 6 eyes of 6 patients with VKC who underwent topical 0.1% tacrolimus treatment twice a day and 5 eyes of 5 healthy volunteers as a control. Using the filter paper method, the tear fluid of the patients was sampled both before and 4±2 weeks after the treatment and once from the control subjects. Eosinophil cationic protein (ECP) in the tears was examined by the chemi-immunoluminescent enzyme immunoassay method and the chemokine profile of the tears was analyzed using an antibody-array.

Results: In terms of the chemokine profile, growth related oncogene (GRO) - α , eotaxin-2 and thymus and activation-regulated chemokine (TARC)

in the VKC were elevated compared with those in the controls, but they decreased significantly after the treatment ($p<0.05$). ECP concentrations in the tears were 3092±1658 ng/ml (average±S. D.) for the pre-treatment base-line and 464±775 for the post-treatment. ECP values for the pre-treatment time were statistically significantly higher than those for the post-treatment in 5 patients ($p<0.05$).

Conclusion: Topical tacrolimus treatment of VKC can suppress allergic inflammation associated chemokines such as eotaxin-2 and TARC.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115: 1079—1085, 2011)

Key words: Vernal keratoconjunctivitis, Tacrolimus, Eosinophil cationic protein, Tear fluid analysis, Chemokines

別刷請求先: 173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1 日本大学医学部視覚科学系眼科学分野 堀 眞輔
(平成 23 年 4 月 8 日受付, 平成 23 年 7 月 21 日改訂受理)

Reprint requests to: Shinsuke Hori, M. D. Division of Ophthalmology Department of Visual Sciences, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchi-kamicho, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan

(Received April 8, 2011 and accepted in revised form July 21, 2011)

I 緒 言

春季カタル(vernal keratoconjunctivitis : VKC)はI型アレルギー反応が関与し、結膜に石垣状乳頭増殖や輪部堤防状隆起などの増殖性変化がみられるアレルギー性結膜疾患である¹⁾。特に、角膜プラークやシールド潰瘍に代表される角膜障害を合併するVKCは重症例と考えられている。

VKCの治療は、抗アレルギー薬点眼に加えて、副腎皮質ステロイド薬(ステロイド薬)点眼や結膜下注射または全身投与を重症度に応じて使用する方法がとられてきた。しかし、重症VKC症例の一部には、ステロイド抵抗性またはステロイド離脱困難例が存在し、その一方で、ステロイド緑内障や感染症などの副作用発現が指摘されている^{2)~4)}。

近年、VKCの治療にシクロスポリン点眼薬やタクロリムス点眼薬などの免疫抑制薬点眼が臨床使用可能となり、ステロイド薬点眼に代わる新たな治療薬として注目されている^{3)~5)}。シクロスポリンやタクロリムスのI型アレルギー反応に対する薬理作用は、T細胞からのinterleukin-2(IL-2)などのサイトカイン産生抑制が知られている⁶⁾が、点眼薬による眼局所での作用については十分に解明されていない。今回我々は、タクロリムス点眼薬で治療した重症VKC症例の、結膜でのアレルギー炎症を評価する目的で、涙液 eosinophil cationic protein (ECP)値と抗体アレイ法を用いてケモカインプロファイルを測定した。

II 実験方法

1. 対 象

本研究は、日本大学医学部附属板橋病院臨床研究審査会の承認を得て行った。

対象は日本大学医学部附属板橋病院眼科を受診し、アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン¹⁾に従ってVKCと診断した症例で、かつステロイド治療抵抗性のためにステロイド薬点眼による治療を中止し、タクロリムス点眼薬(タリムス[®]点眼液0.1%)で治療した6例6眼(VKC群)である。VKC群は、タリムス[®]点眼液0.1%(1日2回)と抗アレルギー薬点眼との併用療法を行った症例であり、経過中に上記以外の点眼薬の使用、ステロイド薬または免疫抑制薬の全身投与、および免疫療法などの併用療法は行われていない。対象となったVKC群6例の平均年齢は、12.3±4.9(平均値±標準偏差)歳(レンジ:8~23歳)で、性別、アレルギー疾患既往歴、検査時の春季カタル治療薬については表1に示す。

一方、屈折異常以外の眼疾患を有しないコンタクトレンズ非装用の健常成人5例5眼を対照群とした。対照群の平均年齢は28.6±5.5歳で、性別は男性2例、女性3例である。

2. 方 法

1) 涙液採取法ならびに涙液検体作製方法

VKC群はタクロリムス点眼薬での治療開始時(点眼前群)と治療開始4±2週後(点眼後群)との2点で涙液を採取した。涙液採取は、VKC群では全例重症眼から、対照群は全例右眼から行った。

涙液の採取および抽出方法は、既報⁷⁾に従って行った。

表 1 春季カタル(VKC)群の患者背景

性別	年齢(歳)	タクロリムス点眼液0.1%点眼前の臨床所見	治療歴	既往歴
1 男	13	巨大乳頭, 落屑状SPK	クロモグリク酸ナトリウム点眼 0.1% リンデロン点眼 0.1% シクロスポリン点眼	AD BA
2 男	10	巨大乳頭, 輪部腫脹 Trantas 斑	クロモグリク酸ナトリウム点眼 0.1% リンデロン点眼 0.1% シクロスポリン点眼	なし
3 男	8	巨大乳頭 落屑状SPK	クロモグリク酸ナトリウム点眼 0.1% フルオロメトロン点眼 0.1% シクロスポリン点眼	AD BA
4 男	10	巨大乳頭, 輪部腫脹 シールド潰瘍	クロモグリク酸ナトリウム点眼 0.1% リンデロン点眼 0.1% シクロスポリン点眼	AD BA
5 男	10	巨大乳頭, 落屑状SPK	イブジラスト点眼 レボカバステチン塩酸塩点眼	BA
6 女	23	巨大乳頭, 輪部腫脹 シールド潰瘍	クロモグリク酸ナトリウム点眼 0.1% リンデロン点眼 0.1% シクロスポリン点眼	AD BA

SPK : superficial punctate keratopathy, AD : atopic dermatitis, BA : bronchial asthma.

A

POS	POS	NEG	NEG	BLC	CCL28	Ck β 8-1	CTACK	CXCL-16	ENA-78	eotaxin	eotaxin-2
eotaxin-3	Fractalkine	GCP-2	GRO	GRO- α	HCC-4	I-309	I-TAC	IL-8	IP-10	Lymphotactin	MCP-1
MCP-2	MCP-3	MCP-4	MDC	MIG	MIP1- α	MIP1- β	MIP1- δ	MIP3- α	MIP3- β	MPIF-1	NAP-2
PARC	RANTES	SDF-1 α	SDF-1 β	TARC	TECK	Blank	Blank	Blank	Blank	Blank	POS

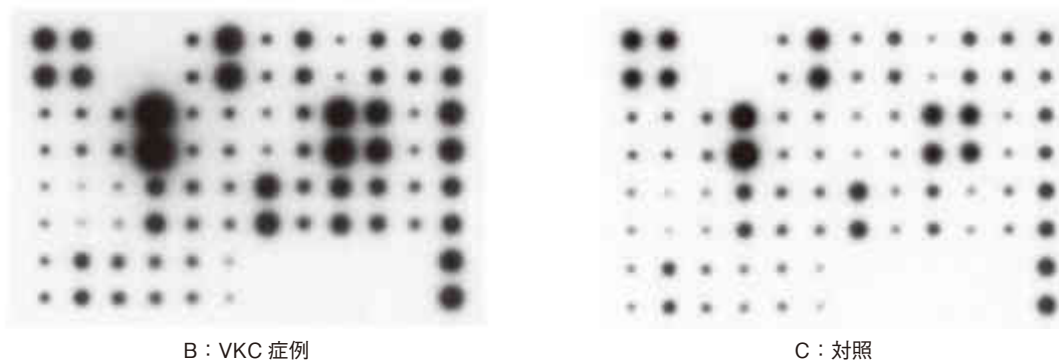


図 1 抗体アレイ法と代表例の結果.

A : 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.

POS : positive control (陽性対照), NEG : negative control (陰性対照), BLC : B-lymphocyte chemoattractant/CXCL 13, CCL 28/MEC : mucosae-associated epithelial chemokine, Ck β 8-1 : chemokine- β 8-1, CTACK : cutaneous T-cell attracting chemokine, CXCL-16 : CXC chemokine ligand 16, ENA-78 : epithelial neutrophil-activating protein 78, GCP-2 : granulocyte chemotactic protein 2, GRO : growth related oncogene protein, GRO- α : growth related oncogene- α , HCC-4 : hemofiltrate cc chemokine 4, I-TAC : interferon-inducible T-cell α -chemoattractant, IL-8 : interleukin 8 IP-10 : interferon γ inducible protein-10, MCP : monocyte chemoattractant protein, MDC : macrophage-derived chemokine, MIG : monokine induced by gamma interferon, MIP : macrophage inflammatory protein, MPIF : myeloid progenitor inhibitory factor, NAP-2 : neutrophil activating peptide-2, PARC : pulmonary and activation-regulated chemokine, RANTES : regulated upon activation, normal T-cell expressed, and presumably secreted, SDF : stromal cell-derived factor, TARC : thymus and activation-regulated chemokine, TECK : thymus-expressed chemokine, Blank : スポットなし

B : 春季カタル代表例の抗体アレイ写真.

C : 健常対照代表例の抗体アレイ写真.

すなわち Schirmer 試験第 I 法に準じた濾紙法で片眼から採取した。涙液採取には Schirmer 試験紙(昭和薬品化工, 東京)を用い, Schirmer 試験紙から 0.5 M NaCl, 0.5% Tween 20 添加 0.01 M リン酸緩衝液を用いて涙液を溶出し, 40 倍希釈涙液検体を作製した。

2) 涙液 ECP 値, TARC 値の測定

涙液 ECP 値は, VKC 群の点眼前群および点眼後群のすべての検体を測定した。測定方法は, chemi-immunoluminescent enzyme immunoassay (CLEIA) 法(イムライズ, 三菱化学メディエンス, 東京)を用いた。涙液 ECP 値は点眼前群と点眼後群とで比較した。両群間比

較の統計学的検討は Wilcoxon signed-rank test を用いて行い, 危険率 5% 未満を統計学的に有意差ありとした。

また, 代表症例では, 涙液 ECP 値に加え, 涙液 thymus and activation-regulated chemokine (TARC) 値を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法 (Ray-Bio[®] Human TARC ELISA kit, RayBiotech, Inc., Norcross, GA, USA) を用いて測定した。

3) 涙液中ケモカインプロファイルの検討

涙液中ケモカインプロファイルは, VKC 群の点眼前群, VKC 群の点眼後群および対照群の涙液検体について抗体アレイ法を用いて検討した。抗体アレイ法には

Ray Bio[®] Human Chemokine Antibody Array kit (Ray-Biotech, Inc., Norcross, GA, USA) (図1)を用いて、既報と同様の方法で行った⁸⁾。すなわち、使用説明書に従って40倍希釈涙液検体1mlと抗体アレイ法メンブレンと

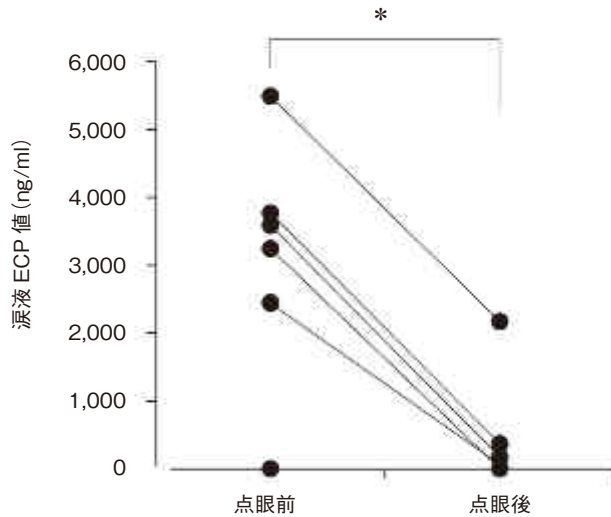


図2 タクロリムス点眼薬による涙液 eosinophil cationic protein (ECP 値) の変化。

タクロリムス点眼薬による点眼治療後の涙液 ECP 値は、点眼治療前と比較して有意に低下している (* : Wilcoxon signed-rank test, $p < 0.05$).

を4℃、一晚反応させた。次に、ビオチン化第一抗体カクテルを4℃、一晚反応させた。次に horseradish peroxidase-conjugated streptavidin を室温で30分反応させた後、化学発光させた。化学発光させた抗体アレイ法メンブレン中のスポットについて densitometry 法により発光度(OD 値 : Odu/mm²)を算出した。測定結果の比較は、VKC 群の点眼前群と対照群、VKC 群の点眼前群と点眼後群とで行った。

統計学的検討は、VKC 群の点眼前群と対照群との比較には Mann-Whitney U-test, VKC 群の点眼前群と点眼後群との比較には Wilcoxon signed-rank test により検討し、危険率5%未満を統計学的に有意差ありとした。

III 結果

1. 涙液 ECP 値

VKC 群の涙液 ECP 値は、点眼前 $3,092 \pm 1,658$ (平均値 \pm 標準偏差) ng/ml, 点眼後 464 ± 775 ng/ml であった。VKC 群6例中5例でタクロリムス点眼薬治療後に涙液 ECP 値は減少した(図2)。また VKC 群の点眼後群の涙液 ECP 値は点眼前群と比較して、統計学的に有意に低値であった (Wilcoxon signed-rank test, $p < 0.05$)。

2. 涙液中ケモカインプロファイル

1) VKC 群点眼前群と対照群との比較

VKC 群の OD 値が対照群の OD 値の2倍以上で、か

表2 抗体アレイ法の結果 VKC 群点眼前群と対照群との比較

	VKC 群/対照群	p 値		VKC 群/対照群	p 値
MIP-1 δ	3.77	<0.05	SDF-1 δ	2.36	<0.05
TECK	3.19	<0.05	I-309	2.32	<0.05
GRO- α	2.81	<0.05	Lymphotoctin	2.29	<0.05
I-TAC	2.70	<0.05	SDF-1 α	2.28	<0.05
MCP-4	2.50	<0.05	HCC-4	2.17	<0.05
TARC	2.50	<0.05	MIP-1 α	2.08	<0.05
CXCL-16	2.42	<0.05	eotaxin-2	2.00	<0.05

MIP : macrophage inflammatory protein, TECK : thymus-expressed chemokine, GRO- α : growth related oncogene- α , I-TAC : interferon-inducible T-cell α -chemoattractant, MCP : monocyte chemoattractant protein, TARC : thymus and activation-regulated chemokine, CXCL-16 : CXC chemokine ligand 16, SDF : stromal cell-derived factor, HCC-4 : hemofiltrate cc chemokine 4.

表3 抗体アレイ法の結果 VKC 群点眼前群と点眼後群との比較

	治療前後比 (点眼前/点眼後)	p 値		治療前後比 (点眼前/点眼後)	p 値
MIP-1 δ	2.10	<0.05	MIP-3 δ	1.65	<0.05
eotaxin-2	1.94	<0.05	MCP-4	1.65	<0.05
TARC	1.82	<0.05	MCP-3	1.59	<0.05
MCP-1	1.77	<0.05	Lymphotoctin	1.52	<0.05
GRO- α	1.68	<0.05	MIP-3 α	1.52	<0.05
TECK	1.67	<0.05			

MIP : macrophage inflammatory protein, TARC : thymus and activation-regulated chemokine, MCP : monocyte chemoattractant protein, GRO- α : growth related oncogene- α , TECK : thymus-expressed chemokine.

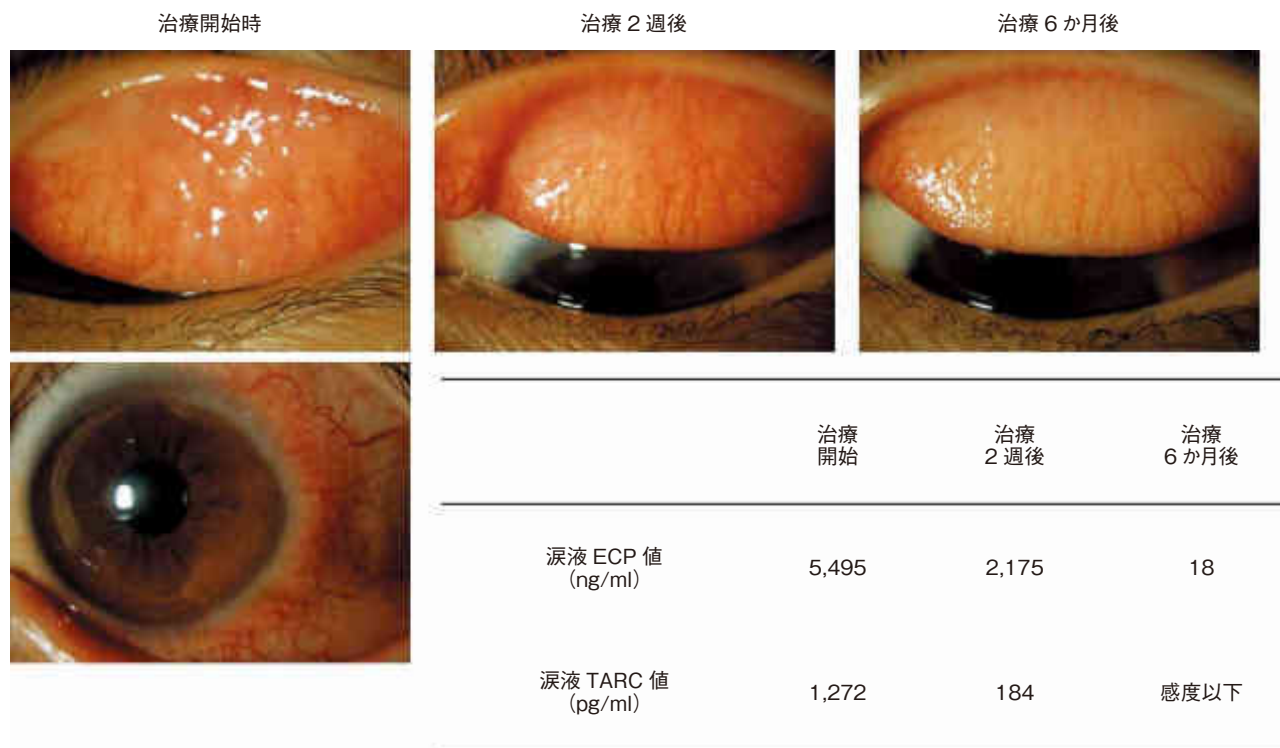


図 3 代表症例の臨床経過と涙液 ECP 値と TARC 値の経過。

上眼瞼の巨大乳頭と角膜輪部堤防状隆起と Trantas 斑はタクロリムス点眼薬治療により軽快している。涙液 ECP 値, TARC 値も治療により減少した。涙液 TARC 値は治療開始 6 か月で測定感度以下となっている。

統計学的に有意に高値であったケモカインを表 2 に示す。対照群と比較して有意に高値を示し、かつ発現量の多かったケモカインは、growth related oncogene (GRO)- α , TARC, monocyte chemoattractant protein (MCP)-4, eotaxin-2 であった。

2) VKC 群点眼前群と点眼後群との比較

タクロリムス点眼前群と点眼後群とにより、涙液中ケモカインプロファイルの治療前後比(点眼前の OD 値/点眼後の OD 値)を算出した。治療前後比が 1.5 以上をタクロリムス点眼薬治療によって変化したケモカインと判定し、そのうち統計学的に有意に減少したケモカインの結果を表 3 に示す。治療前後比が有意に高く、かつ点眼前の涙液中の発現量が多かったケモカインは、eotaxin-2, TARC, MCP-1, GRO- α であった。

これらの検討から難治性 VKC で上昇し、タクロリムス点眼薬治療により低下し、かつ発現量の多いケモカインは、GRO- α , eotaxin-2, TARC であった。VKC 群点眼前群でのこれらのケモカインの測定値は、GRO- α が 561.8 ± 140.4 (平均値 \pm 標準偏差) Odu/mm², eotaxin-2 が 639.4 ± 48.0 Odu/mm² および TARC が 284.6 ± 106.8 Odu/mm² であった。

3. 代表症例

症例：10 歳，男児。

主訴：両眼の掻痒感。

現病歴：小学校入学時ころから両眼の掻痒感を自覚

し、その後徐々に症状が増悪した。近医を受診し春季カタルが疑われ、点眼加療が開始されたが症状の改善に乏しく当科を紹介受診した。

既往歴：気管支喘息。

初診時所見：視力は右眼 1.5(矯正不能)，左眼 1.5(矯正不能)。眼圧は右眼 8 mmHg, 左眼 11 mmHg。両眼上眼瞼に巨大乳頭，左眼の角膜輪部に輪部堤防状隆起と Trantas 斑がみられた。

初診時から涙液 ECP 値および涙液 TARC 値を測定しながら、タクロリムス点眼薬治療を行った。

治療経過中の前眼部所見と涙液 ECP 値, TARC 値を図 3 に示す。治療開始とともに増殖性結膜病変と輪部堤防状隆起および Trantas 斑などの臨床所見は軽快し、点眼開始 2 週後の涙液 ECP 値および涙液 TARC 値は治療前と比較して低下していた。さらに症状が寛解した 6 か月後では、涙液 ECP 値および涙液 TARC 値はさらに低下し、涙液 TARC 値は測定感度以下になった。

IV 考 按

タクロリムスは、放線菌の一種である *Streptomyces tsukubaensis* の代謝産物から抽出されるマクロライド系化合物である。FK 結合蛋白質に結合し、カルシニューリン活性を阻害することで T 細胞からの IL-2 や interferon- γ (IFN- γ) などのサイトカイン産生を抑制するとされる⁶⁾。したがって、タクロリムスやシクロスポリンは

カルシニューリン阻害薬と称されているが、タクロリムスはシクロスポリンと比較して *in vivo* で約 10~100 倍の T 細胞抑制作用を有するとされる⁶⁾。これら免疫抑制薬の点眼は VKC のような重症アレルギー疾患に有効とされている³⁾⁻⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾。特にステロイド抵抗性の難治症例に対しては、眼圧上昇などのステロイド薬の持つ副作用を回避できることなどからステロイド薬点眼に代わる治療薬として期待され、VKC の治療方針にも大きな影響が生じている³⁾⁻⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾。

アレルギー性結膜炎動物モデルを用いた検討での、タクロリムス点眼薬の眼局所作用は、遅発相における CD4 陽性 T 細胞と好酸球の結膜局所への浸潤抑制であるとされている¹¹⁾。しかし、ヒトの眼局所での作用については、未だ不明な点も数多く残されている。我々は、VKC の病態に関与するケモカインを検討することで、タクロリムス点眼薬の眼局所での作用を検討した。

ECP は好酸球特異顆粒内に含まれる細胞傷害性蛋白で、好酸球炎症のマーカーとして用いられ⁷⁾、VKC の重症度と治療効果判定に有用とされている¹²⁾。健康成人における涙液 ECP 値は 20~30 ng/ml 未満と報告⁷⁾されているのに対し、今回の VKC 群の点眼前群における涙液 ECP 値は $3,092 \pm 1,658$ ng/ml と高値を示した。原田ら¹²⁾は、ECP 値 1,000 ng/ml 以下でシクロスポリン点眼薬治療が有用であることを報告しているが、今回の VKC 群は、全例でステロイド薬またはシクロスポリン点眼薬の使用歴があるにもかかわらず涙液 ECP 値が 3,000 ng/ml を超えていることから、ステロイド薬点眼または 0.1% シクロスポリン点眼抵抗性症例群と考えられた。また、点眼後群の涙液 ECP 値が点眼前群と比較して有意に低下 ($p < 0.05$) していたことから、タクロリムス点眼薬が、点眼開始 2~4 週後から角結膜における好酸球炎症を抑制したと考えられた。したがって、ステロイド薬またはシクロスポリン点眼薬に対する抵抗性を示す難治例に対しては、タクロリムス点眼薬への単純切り替えが有効であると考えられた。また、代表症例で示したように涙液 ECP 値の測定は、VKC の重症度判定や免疫抑制点眼薬治療効果判定の臨床的指標として有用であると考えられた¹²⁾。

VKC は I 型アレルギー反応を基本とするアレルギー性結膜疾患であるが、その病態形成には好酸球や 2 型ヘルパー T (Th 2) 細胞などの炎症細胞浸潤¹³⁾と種々のサイトカインやケモカインが関与していると考えられている。今回ケモカインプロファイルの作成に用いた抗体アレイ法は、約 40 種類のケモカインが同時に測定でき、VKC などのアレルギー性疾患の病態把握や臨床評価の補助検査として有用とされる⁸⁾¹⁴⁾。VKC 群の点眼前群と対照群、ならびに点眼後群とのケモカインプロファイルの比較を行うことで、難治性 VKC の病態に関与していると考えられるケモカインならびに、タクロリムス点眼

薬が効果を与えるケモカインについて検討できたと考えられる。

ヒト eotaxin は 1996 年にクローニングされた CC ケモカイン¹⁵⁾で、線維芽細胞や単球/マクロファージで産生される。その受容体である CC chemokine receptor (CCR)3 は白血球では好酸球に強く発現しているため、eotaxin-2 は CCR 3 を介した好酸球浸潤に関与するケモカインとされている。一方、MCP は MCP-1~5 が同定されているが、MCP-4 は eotaxin と同様に CCR 3 を受容体とし、強い好酸球の遊走活性をもったケモカインである¹⁶⁾。

本検討での、VKC 群の点眼前群と対照群との比較では、eotaxin-2 や MCP-4 が有意な変化を示した。したがって、涙液中 eotaxin-2 や MCP-4 の増加は、好酸球の遊走活性を意味し、VKC における難治化の病態は、好酸球炎症の重症化であると考えられた。タクロリムス点眼薬は eotaxin-2 を抑制することが示され、eotaxin-2 を抑制することで好酸球浸潤を抑制し、VKC のアレルギー炎症の難治化を抑制する作用を有している可能性が考えられた。

一方で注目されるのは、TARC と GRO- α の変化である。Th 1/Th 2 パラダイムによれば、アレルギー性疾患は Th 2 細胞優位の病態である。その Th 2 細胞の表面には CCR 3, CCR 4, CCR 8 が発現している¹⁷⁾¹⁸⁾。これらの受容体を介した Th 2 細胞浸潤がアレルギー炎症の病態に重要な役割を果たしていると考えられている。

TARC は主に樹状細胞や血管内皮細胞、T 細胞で産生される CC ケモカインで、受容体は CCR 4 である。また、TARC はアレルギー性疾患との関連性が注目され、特に血清中の TARC 値の測定は、アトピー性皮膚炎の重症度判定に用いられている¹⁹⁾。TARC は、眼局所では角膜の線維芽細胞で産生され、tumor necrosis factor (TNF)- α と IL-4 によって産生は増強される²⁰⁾²¹⁾。すなわち、局所のアレルギー炎症反応によって Th 2 細胞で産生された IL-4 と TARC が、Th 2 細胞の浸潤を増強し、VKC の重症化に深く関与している可能性が考えられた。また、TARC は代表症例での結果から、涙液 ECP 値と同様に治療により減少し、ECP よりも早期に測定感度以下になるケモカインである可能性が考えられた。タクロリムス点眼薬の薬理作用の一つが、T 細胞からの IL-4 産生抑制であることから、その結果として TARC を抑制し、アレルギー炎症を軽減させた可能性が考えられた。

GRO- α の受容体は CXCR 2 で、すべての好中球と単球に発現しており、好中球の遊走に関与しているケモカインである。また、CXCR 2 は一部のマスト細胞にも発現がみられており、炎症時のマスト細胞の動員に関与している可能性が考えられている²²⁾。さらに、好酸球には CXCR 2 の発現はみられないことから、GRO- α は VKC

において好酸球浸潤よりも早期のマスト細胞が関連する即時相反応や好中球浸潤に何らかの影響を与えている可能性が示唆された。しかし、VKC におけるアレルギー炎症と好中球との関係については、今後の検討課題であると考えられた。

涙液 ECP 値やケモカインのモニタリングは、VKC の病態把握および治療効果判定を行う臨床検査として有用であり、タクロリムス点眼薬などの免疫抑制点眼薬を使用するうえでの臨床的指標として有用であると考えられた。

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

文 献

- アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン編集委員会：アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン。日眼会誌 110 : 99—140, 2006.
- 深川和己：ステロイド点眼薬の使い方と注意点。アレルギーの臨床 27 : 39—44, 2007.
- 福島敦樹：アレルギー性結膜疾患の治療 2009。臨眼 63 : 841—847, 2009.
- 海老原伸行：カルシニューリン阻害薬(シクロスポリン, タクロリムス)によって変わる春季カタルの治療。あたらしい眼科 25 : 137—141, 2008.
- BenEzra D, Pe'er J, Brodsky M, Cohen E : Cyclosporine eyedrops for the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 101 : 278—282, 1986.
- 熊谷俊一, 小柴賢洋：第七章免疫・アレルギー・炎症薬理。1 免疫抑制薬・免疫刺激薬と抗アレルギー薬。田中千賀子, 加藤隆一(編)：NEW 薬理学改訂第 5 版。南江堂, 東京, 384—392, 2007.
- 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.
- Shoji J, Inada N, Sawa M : Antibody array-generated cytokine profile of tears of patients with vernal keratoconjunctivitis or giant papillary conjunctivitis. *Jpn J Ophthalmol* 50 : 195—204, 2006.
- Ebihara N, Ohashi Y, Uchio E, Okamoto S, Kumagai N, Shoji J, et al : A large prospective observation study of novel cyclosporine 0.1% aqueous ophthalmic solution in the treatment of severe allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 25 : 365—372, 2009.
- Ohashi Y, Ebihara N, Fujishima H, Fukushima A, Kumagai N, Nakagawa Y, et al : A randomized placebo-controlled clinical trial of tacrolimus ophthalmic suspension 0.1% in severe allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 26 : 165—174, 2010.
- Shoji J, Sakimoto T, Muromoto K, Inada N, Sawa M, Ra C : Comparison of topical dexamethasone and topical FK 506 treatment for the experimental allergic conjunctivitis model in Balb/c mice. *Jpn J Ophthalmol* 49 : 205—210, 2005.
- 原田奈月子, 稲田紀子, 庄司 純, 澤 充 : 0.1% シクロスポリン点眼により治療した春季カタル 8 症例の検討。眼科 51 : 909—915, 2009.
- Ozaki A, Seki Y, Fukushima A, Kubo M : The control of allergic conjunctivitis by suppressor of cytokine signaling (SOCS) 3 and SOCS 5 in a murine model. *J Immunol* 175 : 5489—5497, 2005.
- 庄司 純 : 春季カタルにおける涙液検査と点眼療法。眼薬理 21 : 59—62, 2007.
- Garcia-Zepeda EA, Rothenberg ME, Ownbey RT, Celestin J, Leder P, Luster AD : Human eotaxin is a specific chemoattractant for eosinophil cells and provides a new mechanism to explain tissue eosinophilia. *Nature Med* 2 : 449—456, 1996.
- Ying S, Meng Q, Zeibecoglou K, Robinson DS, Macfarlane A, Humbert M, et al : Eosinophil chemotactic chemokines (eotaxin, eotaxin-2, RANTES, monocyte chemoattractant protein-3 (MCP-3), and MCP-4), and C-C chemokine receptor 3 expression in bronchial biopsies from atopic and nonatopic (Intrinsic) asthmatics. *J Immunol* 163 : 6321—6329, 1999.
- Sallusto F, Mackay CR, Lanzavecchia A : Selective expression of the eotaxin receptor CCR 3 by human T helper 2 cells. *Science* 277 : 2005—2007, 1997.
- Sallusto F, Lanzavecchia A, Mackay CR : Chemokines and chemokine receptors in T-cell priming and Th 1/Th 2-mediated responses. *Immunol Today* 19 : 568—574, 1998.
- Song TW, Sohn MH, Kim ES, Kim KW, Kim KE : Increased serum thymus and activation-regulated chemokine and cutaneous Tcell-attracting chemokine levels in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 36 : 346—351, 2006.
- Imai T, Nagira M, Takagi S, Kakizaki M, Nishimura M, Wang J, et al : Selective recruitment of CCR4-bearing Th2 cells toward antigen-presenting cells by the CC chemokines thymus and activation-regulated chemokine and macrophage-derived chemokine. *Int Immunol* 11 : 81—88, 1999.
- Kumagai N, Fukuda K, Nishida T : Synergistic effect of TNF- α and IL-4 on the expression of thymus and activation-regulated chemokine in human corneal fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 279 : 1—5, 2000.
- 笠原 忠 : CXCR 1/2 (IL-8, GRO/MGSA, GCP-2, ENA-78)。笠倉新平, 松島綱治(編)：サイトカイン・ケモカインのすべて—基礎から最新情報まで—。日本医学館, 東京, 347—354, 2004.