

追記 1 病態生理

I 各種免疫系細胞と角結膜常在細胞とのネットワーク

結膜を病変の主座とするアレルギー性結膜疾患には、非増殖性の季節性アレルギー性結膜炎(SAC)、通年性アレルギー性結膜炎(PAC)、アトピー性角結膜炎(AKC)と増殖性の春季カタル(VKC)、巨大乳頭結膜炎(GPC)がある。すべてのアレルギー性結膜疾患の共通病態として、局所でのIgE産生の増加、肥満細胞の脱顆粒、好酸球の浸潤が認められる。しかし、その他の免疫系細胞であるLangerhans細胞、マクロファージ、好塩基球、好中球、T細胞、B細胞なども重要な働きをしている。特にAKC、VKC、GPCなどの慢性疾患においては、T細胞(特にヘルパーT細胞)が重要な役割を演じている。さらに、角結膜の常在細胞である結膜上皮・線維芽細胞、角膜上皮・実質細胞などが多様なケモカインを産生し、アレルギー性結膜疾患の病態形成に関与していることも示されている。すなわち、アレルギー性結膜疾患の病態は生理活性物質(ヒスタミンやロイコトリエンなど)、サイトカイン、ケモカインを介した各種免疫系細胞と常在細胞間の相互作用において形成されると考えられる(図追1-1)。

II 肥満細胞と好塩基球

すべてのアレルギー性結膜疾患の病態には、I型アレルギー反応が関与する。ゆえに組織学的に肥満細胞(mast cell: MC)の増生、好塩基球の浸潤、IgEを介した脱顆粒の促進を認める。ヒト末梢組織の肥満細胞は、その含有プロテアーゼにより2種類に分類できる。トリプターゼ(+)/キマーゼ(-)のT型肥満細胞(MC_T)とトリプターゼ(+)/キマーゼ(+)/TC型肥満細胞(MC_{TC})である。一般にはMC_Tは粘膜上皮層に、MC_{TC}は粘膜固有層(結合織)に存在する。正常結膜においては粘膜固有層にMC_{TC}を認め、上皮層にはごく少数のMC_Tを認める⁷⁵⁾。SAC、PACにおいては、上皮内・固有層にMC_Tが中等度増加する⁷⁶⁾。特にVKCにおいて肥満細胞の増加は著しく、急性期にはMC_Tが上皮層・固有層に増加し、慢性期になると主にMC_{TC}の固有層での増加が著明になる⁷⁷⁾⁷⁸⁾。巨大乳頭を呈するGPCにおいても、VKC同様、上皮層・固有層にMC_T・MC_{TC}の両方が増加するが、その数や脱顆粒率はVKCに比較して少ない⁷⁹⁾。AKCにおいても急性期ではMC_Tが、慢性期ではMC_{TC}が増加する。T型またはTC型の存在比率が同一疾患においても報告によって異なるのは、その存在比率が疾患のステージによって異なるためと考えられる。アレルギー性結膜疾患患者の涙液中には、ヒスタミン、キニ

ン、ロイコトリエンなどが上昇している⁸⁰⁾⁸¹⁾。また、SACの結膜組織で増加しているMC_TとMC_{TC}では、異なるサイトカイン産生プロファイルを示し、MC_{TC}はIL-4(interleukin-4)とIL-13を、MC_TはIL-5とIL-6を産生するという報告⁸²⁾もある。

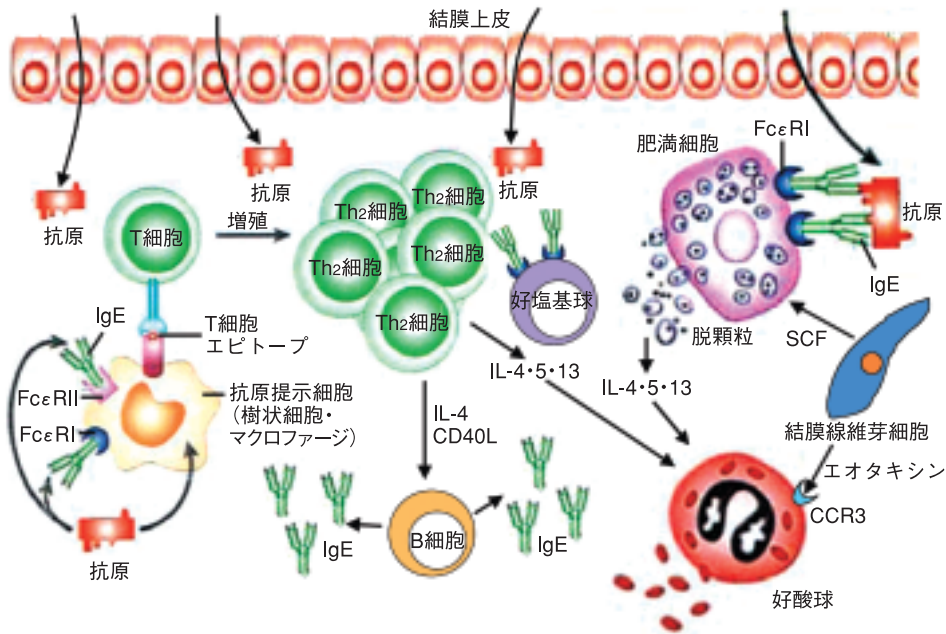
肥満細胞は以前から即時相(I型アレルギー反応)とそれに続く好酸球浸潤を特徴とする遅発相(IV型アレルギー反応)を誘導するアレルギー反応のコンダクター細胞と考えられてきた。しかし、最近そのエフェクター作用が注目されている。海老原らによると、各種アレルギー性結膜疾患患者の涙液中においてはトリプターゼやキマーゼなどのプロテアーゼが高活性で検出でき、病態形成に関与していると考えられている⁸³⁾⁸⁴⁾。キマーゼは細胞外基質のコラーゲンやフィブロネクチンを分解することにより結膜上皮細胞の接着や角膜上皮細胞の移動を抑制する⁸⁵⁾⁸⁶⁾。またトリプターゼは結膜線維芽細胞の増殖やコラーゲンの産生増加作用を持つ一方、MMP(matrix metalloprotease)-2、-3を活性化し、各種細胞外基質を分解する。さらに肥満細胞自体もMMP-9を産生することも明らかになっている。実際に熊谷らによると、VKC、AKC患者の涙液中には、活性型MMPが検出できるという⁸⁷⁾。このような細胞外基質の産生・分解がVKCの巨大乳頭組織のリモデリングに関与し、肥満細胞が成熟・生存しやすい環境を作っていると考えられる。

III IgEと抗原提示細胞(Langerhans細胞、マクロファージ)

アレルギー性結膜疾患患者では血清中・涙液中の抗原特異的IgE値が上昇している⁸⁸⁾⁸⁹⁾。一般に重症度とIgE値が正の相関を示すことが多いが、乖離する症例も存在する。すなわち、涙液中のIgE値が高いが軽症であったり、IgE値がさほどでもないのに重症である症例が散見される⁸⁹⁾⁹⁰⁾。アレルギー性結膜疾患の結膜上皮内には多数のLangerhans細胞が存在し、特にIgE結合FcεRI(高親和性IgE受容体)陽性Langerhans細胞が増加し、効率の良いT細胞への抗原提示が行われている⁸⁹⁾⁹¹⁾。

IV 好酸球と細胞障害性蛋白

アレルギー性結膜疾患患者の結膜や眼脂には多数の好酸球浸潤が認められる。特に重症のAKCやVKCにおいては非常に多く認められる。以前から好酸球はアレルギー性角結膜障害における主なエフェクター細胞と考えられてきた。重症AKC、VKCの角結膜障害の発症メカニズムは未だ不明な点も多いが、結膜局所に浸潤している好酸球より放出される各種細胞障害性蛋白が関与して



図追 1-1 アレルギー性結膜疾患における各種免疫系細胞と常在細胞の相互作用。

結膜上皮層より侵入した抗原は、肥満細胞上の抗原特異的 IgE を架橋し、FcεRI を凝集させ、肥満細胞の脱顆粒を惹起する。脱顆粒した肥満細胞からは IL-4, 5, 13 などが産生され、好酸球を遊走させる。増殖した結膜線維芽細胞より産生される SCF は肥満細胞の増殖・分化を促進し、エオタキシンは好酸球を遊走させる。一方、抗原提示細胞上の IgE を介して補足された抗原は、T 細胞に抗原提示され、抗原特異的 Th₂細胞を増殖させる。Th₂細胞は IL-4, 5, 13 などのサイトカインを産生し、好酸球の遊走、B 細胞からの IgE 産生を惹起する。

- FcεRI : 高親和性 IgE 受容体
- FcεRII : 低親和性 IgE 受容体
- CD 40 L : CD 40 リガンド
- SCF : stem cell factor
- IL : インターロイキン
- CCR 3 : ケモカイン受容体 3
- Th : helper T cell

いると考えられている(図追 1-2)。

実際に SAC 患者結膜のブラッシュサイトロジーのスミアや VKC 患者上眼瞼結膜の巨大乳頭組織には、多数の好酸球が浸潤している。電子顕微鏡にて観察すると、多数の好酸球浸潤とともに脱顆粒後の低比重好酸球(hypodense eosinophil)が多数観察される。好酸球が直接浸潤していない結膜上皮組織内にも分泌顆粒が散在している。重症の AKC, VKC 患者涙液中には高濃度の好酸球顆粒蛋白が検出され、障害角膜にもその沈着が検出できる⁹²⁾⁹³⁾。以上のことより、アレルギー性結膜疾患の角結膜障害には好酸球が関与していることが考えられる。

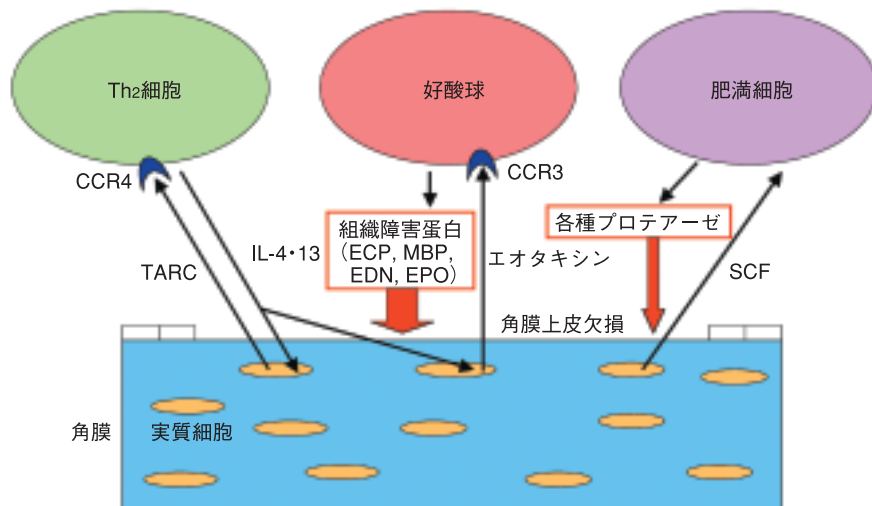
近年の免疫学の進歩により、流血中の好酸球が結膜局所に選択的に浸潤するためには、複数の接着分子やサイトカインが関与することが明らかになっている⁹⁴⁾⁹⁵⁾。眼表面への好酸球浸潤のメカニズムの解明も進んでおり、涙液中の IL-4 や IL-13 が結膜組織の血管内皮細胞に VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) などの好酸球浸潤に重要な接着分子を発現させ、角膜実質細胞からエオタキシンなどのケモカイン産生を誘導し、好酸球浸

潤を助長すると考えられている^{96)~98)}。

V ヘルパー T 細胞, B 細胞とサイトカイン

AKC や VKC の免疫学的特徴の一つとして、結膜局所への CD 4 ヘルパー T 細胞(helper T cell : Th)と IgE 産生 B 細胞の浸潤があげられる⁹⁹⁾。抗原特異的 B 細胞が抗原特異的 IgE を産生するように分化するためには、T 細胞による刺激と T 細胞や肥満細胞が産生する IL-4 が必要である。Th は、蛋白抗原を捕捉した樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞によって刺激され、分化・増殖する。活性化した T 細胞は、そのサイトカイン産生プロフィールによって Th₁または Th₂細胞に分類される。Th₁細胞は遅延型過敏反応などの細胞性免疫(IV型アレルギー反応)に関与し、IFN(interferon) -γ, IL-2, TNF(tumor necrosis factor) -βなどを産生する。一方、Th₂細胞は IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13などを産生し、液性免疫に関与する。

正常結膜固有層には、CD 4⁺T 細胞や CD 8⁺T 細胞が常在している⁹⁹⁾¹⁰⁰⁾。一般に正常結膜に常在する T 細胞



図追 1-2 重症アレルギー性結膜疾患における角膜障害のメカニズム。

好酸球より放出される各種細胞障害性蛋白と、肥満細胞より放出されるプロテアーゼが角膜上皮の障害を惹起する。上皮欠損部より IL-4 や IL-13 などが実質層に浸潤し、実質細胞を活性化させ、TARC、エオタキシン、SCF などのケモカイン、サイトカインを産生させる。これらの分子がさらに Th₂細胞、好酸球、肥満細胞を角膜近傍に遊走させる。

TARC: thymus-and activation-regulated chemokine

CCR 4: ケモカイン受容体 4

CCR 3: ケモカイン受容体 3

IL: インターロイキン

SCF: stem cell factor

ECP: eosinophil cationic protein

MBP: major basic protein

EDN: eosinophil-derived neurotoxin

EPO: eosinophil peroxidase

はナイーブなものが多く、AKC、VKC、GPC 患者結膜の浸潤 T 細胞は 90% 近くがメモリー T 細胞である。VKC や AKC 患者の結膜浸潤 T 細胞が、Th₁ または Th₂ 優位かについては報告により異なる。Maggi らは、VKC 患者の結膜浸潤 T 細胞をクローン化し、そのクローンの多くが IL-4 をはじめとする Th₂ タイプサイトカインを産生することを示した¹³⁾。また藤島らは、VKC 患者の涙液中に高濃度の IL-4 が検出されたと報告¹⁰⁾、内尾らは、涙液中 IL-4 はアトピー性皮膚炎非合併 VKC では上昇しないが、アトピー性皮膚炎合併 VKC と AKC 患者では上昇し、一方、涙液中 IL-5 は、アトピー性皮膚炎の合併・非合併例に関係なく上昇していると報告¹¹⁾している。以上のように、VKC においては Th₂細胞、Th₂タイプサイトカインが優位と考えられる¹⁰¹⁾¹⁰²⁾。一方、AKC 患者結膜において、ブラッシュサイトロジーで採取した T 細胞の細胞内サイトカインをフローサイトメトリーで解析した結果、Th₁ と Th₂ とが競合しているという報告¹⁰³⁾もある。

近年、アレルギー性結膜疾患の病態形成における T 細胞の役割がますます注目されている。福島らは、ラットの実験的アレルギー性結膜炎モデルより分離培養した抗原特異的 T 細胞ラインを、未感作のラットに移入し

抗原を点眼すると、好酸球やリンパ球の浸潤を認める抗原特異的アレルギー性結膜炎を惹起できることを示した^{104)~107)}。T 細胞活性化やサイトカイン産生を抑制するシクロスポリンや FK 506 (タクロリムス) が AKC や VKC に有効なことからも、アレルギー性結膜疾患の病態形成における T 細胞の重要性が分かる¹⁰⁸⁾。

VI 角結膜常在細胞とケモカイン

アレルギー性結膜疾患患者の涙液中や組織においてもいくつかのケモカインの発現が報告¹⁰⁹⁾¹¹⁰⁾されている。高村らは AKC、VKC 患者の涙液中に RANTES (regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted) が¹¹¹⁾、深川らはエオタキシンが高濃度で検出できること¹²⁾を報告している。その中でも注目されるのはエオタキシンで、好酸球に対し強い遊走活性を持つケモカインである。深川や熊谷らの報告によると、結膜線維芽細胞や角膜実質細胞の培養系において、Th₂タイプサイトカインである IL-4 や IL-13 を添加すると、エオタキシンの産生が誘導でき、かつ炎症性サイトカインである TNF- α や IL-1 を同時に添加すると、エオタキシンの産生量がさらに増加するという⁹⁸⁾¹¹²⁾。一方、Th₁タイプサイトカインである IFN- γ を添加すると、エオタキシンの

産生が抑制される。アレルギー性結膜疾患患者の涙液中や組織には、IL-4 や IL-13 が高濃度で検出される。ゆえに結膜や角膜上皮のバリア機能が破壊され、IL-4 や IL-13 が結膜線維芽細胞や角膜実質細胞を刺激してエオタキシンを産生し、眼表面に好酸球を動員している可能性がある。また福田らは Th₂細胞に対し強力な遊走活性を持つ TARC (thymus-and activation-regulated chemokine) についても、培養角膜実質細胞にて IL-4+TNF- α または IL-13+TNF- α において産生が誘導されることを示している¹¹³⁾¹¹⁴⁾。すなわち角結膜の常在細胞も、サイトカインの刺激で好酸球や Th₂細胞を遊走させるケモカインを産生し、アレルギー性結膜疾患の病態形成に関与していると考えられる(図追 1-2)。

VII 神経線維

アレルギー性結膜疾患の病態には神経原性炎症も関与している。AKC 患者の涙液中には高濃度のサブスタンス P(SP)が、VKC 患者の血清中に高濃度の SP が検出されたという報告があり、アレルギー性結膜疾患の病態

形成・臨床症状(痒みなど)の発現に、神経原性炎症が関与していると考えられている⁸⁾¹¹⁵⁾。

VIII 細胞外基質

コラーゲンやフィブロネクチンなどの細胞外基質が、VKC や GPC の巨大乳頭組織において増加していることが知られている。このような細胞外基質の産生細胞に結膜の線維芽細胞がある。VKC 患者の涙液中に高濃度に存在する IL-4 と IL-13 が線維芽細胞の増殖や細胞外基質の産生に寄与している¹⁸⁾¹¹⁶⁾。細胞外基質は FGF (fibroblast growth factor) や TGF (transforming growth factor) - β などの成長因子をトラップするだけでなく、肥満細胞や好酸球のアポトーシス抑制や生存延長に働く。ゆえに VKC や GPC の巨大乳頭組織は、アレルギー反応にとって優位な微小環境である。実際に重症 VKC の治療では、巨大乳頭組織を切除することにより病勢を抑制できる。このことから、巨大乳頭内の線維芽細胞や細胞外基質が VKC の増悪化に関与していることが分かる。