

201231068B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

特発性周辺部角膜潰瘍の診断および治療に関する研究

平成 23 - 24 年度 総合研究報告書

主任研究者 外園千恵

平成 25 (2013) 年 3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

特発性周辺部角膜潰瘍の診断および治療に関する研究

平成 23 - 24 年度 総合研究報告書

主任研究者 外園千恵

平成 25 (2013) 年 3 月

## 班 員 構 成

| 研究者名  |       | 所属等                             | 職名       |
|-------|-------|---------------------------------|----------|
| 研究代表者 | 外園 千恵 | 京都府立医科大学大学院<br>視覚機能再生外科学        | 講 師      |
| 研究分担者 | 坪田 一男 | 慶応義塾大学医学部<br>眼科                 | 教 授      |
|       | 大橋 裕一 | 愛媛大学大学院感覚機能医学講座<br>視機能外科学分野     | 教 授      |
|       | 井上 幸次 | 鳥取大学医学部<br>眼科                   | 教 授      |
|       | 西田 幸二 | 大阪大学大学院医学系研究科<br>脳神経感覚器外科学（眼科学） | 教 授      |
|       | 上田真由美 | 同志社大学<br>生命医科学部                 | 講 師      |
| 研究協力者 | 羽藤 晋  | 慶応義塾大学医学部<br>眼科                 | G-COE RA |
|       | 原 祐子  | 愛媛大学大学院感覚機能医学講座<br>視機能外科学分野     | 助 教      |
|       | 宮崎 大  | 鳥取大学医学部<br>眼科                   | 講 師      |
|       | 唐下 千寿 | 鳥取大学医学部附属病院                     | 医 員      |
|       | 高 静花  | 大阪大学医学部附属病院                     | 医 員      |
|       | 相馬 剛至 | 大阪大学医学部附属病院                     | 医 員      |
|       | 松尾 俊康 | 京都府立医科大学 組織バンク                  | コーディネーター |

## 目 次

|                          |       |    |
|--------------------------|-------|----|
| I. 総合研究報告                |       |    |
| 特発性周辺部角膜潰瘍の診断および治療に関する研究 | ----- | 1  |
| 外園千恵                     |       |    |
| (資料) 特発性周辺部角膜潰瘍 診断基準     |       |    |
| II. 研究成果の刊行に関する一覧表       | ----- | 9  |
| III. 研究成果の刊行物・別刷         | ----- | 11 |

# I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総合研究報告書

特発性周辺部角膜潰瘍の診断および治療に関する研究

研究代表者 外園千恵 京都府立医科大学眼科学 講師

**研究要旨** 特発性周辺部角膜潰瘍は、若年あるいは壮年者に突然に発症して特異な形態を示す難治な角膜潰瘍である。予後は極めて不良であり、高率に失明に至るが、一般眼科医における本疾患の認知度は低く、有効な治療法が確立していない。本研究では平成22年度に作成した診断基準をもとに国内の実態調査を行い、臨床情報を収集した100例120眼の全身および眼所見と治療、予後に関する解析を実施した。客観的指標としてレーザー共焦点顕微鏡を用いた活動性評価、前眼部光干渉断層計を用いた角膜形状評価を行い、有用性を検討した。また新規治療に関する検討、患者組織を用いた病態解析を行った。調査結果より、本疾患は性差なく中高年に発症し、共通に合併する全身疾患を伴わなかった。保存的治療ではベタメタゾン点眼、シクロスポリン内服、手術では輪部移植/角膜上皮形成術が有用であった。レーザー共焦点顕微鏡および前眼部光干渉断層計は疾患活動性や視機能、予後の客観的評価に用いることができ、新規治療としてタクロリムス眼局所投与、環状表層角膜移植が有用と考えられた。潰瘍部の組織には、helper T細胞ならびにマクロファージを主体とする細胞浸潤があり、これらによる免疫反応が病態に関与することが判明した。

**研究分担者**

坪田一男（慶応義塾大学医学部・教授）  
大橋裕一（愛媛大学医学部・教授）  
井上幸次（鳥取大学医学部・教授）  
西田幸二（大阪大学医学部・教授）  
上田真由美（同志社大学生命医科学部・准教授）

**A. 研究目的**

特発性周辺部角膜潰瘍は、特に全身疾患を有さない若年あるいは壮年者の片眼もし

くは両眼に突然に発症し、高度の充血、結膜浮腫に加えて、特異な角膜潰瘍を呈して急速に進行する難治な炎症性疾患である。ステロイド、免疫抑制剤による保存療法がある程度有用であるが、これらを行っても進行を止められないことが多く、しばしば角膜穿孔をきたす。角膜穿孔をきたした場合には表層角膜移植が行われるが、術後の

再発率が高い。このため予後は極めて不良であり、高率に失明に至る。

本疾患の問題点は、1) 国内外ともに診断基準がない、2) 海外も含めて根治可能な治療が確立していない、3) 発症頻度が稀であり一般眼科医は経験に乏しい、の3点にある。

本研究班では、平成22年度に自らが作成した診断基準をもとに、国内の実態調査を実施し、診断基準の周知をはかるとともに、眼所見と治療、予後に関する解析を実施し、有用な治療法を検討した。また客観的な検査方法の検討、新規治療法の検討、患者組織を用いた病態の解析を行った。

## B. 研究方法

角膜学会会員約1200名を対象に研究班で作成した診断基準を送付し、2006年から2010年の5年間に新規に治療を実施した特発性周辺部角膜潰瘍について、臨床所見と治療、予後に関する解析を実施した。

各分担研究者においては、各施設の症例を対象として、レーザー生体共焦点顕微鏡(RCM/HRT II)を用いた炎症細胞密度(ICD(cells/mm<sup>2</sup>))の評価、前眼部光干渉断層計を用いて角膜形状解析による重症度評価を行い、有用性を検討した。新規治療法として、シクロスポリンよりもより強力な

免疫抑制剤であるタクロリムスの局所投与の効果、手術療法として環状表層角膜移植の効果を検討した。手術時に切除される病変部結膜組織を用いて免疫組織学的に解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省による臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に従い、大学倫理審査委員会の承認を得て行った。また患者由来の試料はすべて、インフォームドコンセントを得たうえで採取し、本研究に用いた。

## C. 研究結果

全国より診断基準に合致する100例120眼についての詳細な診療情報を収集した。100例120眼の内訳は、男性45例・女性55例、発症時年齢は16～93歳(平均62.2歳)、片眼性80例・両眼性20例であった。潰瘍の発生部位は下鼻側39眼(32.5%)、上鼻側28眼(23.3%)、と鼻側にやや多く、潰瘍の中心位置は3、6、9、12時方向に多い傾向があった。初診時のシクロスポリン内服に有意な治療効果を認め、手術を行った42例46眼では輪部移植/角膜上皮形成術、羊膜移植の順に潰瘍消失までの期間が短い傾向を認めた。

レーザー共焦点顕微鏡による評価では、

治療により角膜潰瘍が改善するとともに、ほとんどの症例で ICD 値が著明に減少し、治療開始後約 1 カ月で寛快期と同等の ICD 値に落ち着いた。前眼部光干渉断層計による角膜形状解析では、C 字型 9 眼 (60%) と比較し、カニ爪型で 4 眼(26.7%)は病変の範囲が 180°を超えるものが有意に多く (p=0.025, Chi-square test)、病変距離と logMAR 視力に負の相関を認めた。

タクロリムスを局所使用することによって、病勢の鎮静化を得ることができ、また環状表層角膜移植の術後に全例で移植片の生着を得ることができた。

病変部結膜組織に浸潤する免疫細胞は helper T 細胞ならびにマクロファージが主体であった。プロスタグランジン E2 受容体サブタイプ EP3 は、本疾患では発現しており、プロスタグランジン E2 受容体サブタイプ EP4 は、本疾患の一部の症例では発現が減少していた。

#### D. 考察

特発性周辺部角膜潰瘍は性差なく中高年に発症し、共通する全身疾患を認めなかった。保存的治療ではベタメタゾン点眼、シクロスポリン内服、手術では輪部移植/角膜上皮形成術が有用であると考えられた。

レーザー共焦点顕微鏡および前眼部光干

渉断層計は客観的評価に有用である。新規治療としてタクロリムス眼局所投与は有用と考えられ、環状表層角膜移植も効果を認めた。病変には helper T 細胞ならびにマクロファージを主体とする免疫反応がある。

#### E. 結論

本研究により、ベタメタゾン点眼、シクロスポリン内服、手術では輪部移植/角膜上皮形成術が有効な治療法であることが判明した。客観的指標として、レーザー共焦点顕微鏡および前眼部光干渉断層計が有用である。作成した診断基準は臨床的に活用度が高いことが判明した。今後は、解析結果をもとに治療ガイドラインの作成を行うとともに、さらなる病態解明を進めていく。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

1. Nakatsukasa M, Sotozono C, Shimbo K, Ono N, Miyano H, Okano A, Hamuro J, Kinoshita S. Amino Acid profiles in human tear fluids analyzed by high-performance liquid chromatography and electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Am J Ophthalmol.* May;151(5):799-808.e1., 2011.
2. Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S: Prostaglandin E Receptor



- Subtype EP3 Expression in Human Conjunctival Epithelium and Its Changes in Various Ocular Surface Disorders. *PLoS One*. 6(9): e25209, 2011.
3. Hatou S, Dogru M, Sato EA, Osama I, Wakamatsu T, Matsumoto Y, Kawakita T, Shimmura S, Negishi K, Tsubota K. The Application of In Vivo Confocal Scanning Laser Microscopy in the Diagnosis and Evaluation of Treatment Responses in Mooren's Ulcer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Aug 24;52(9):6680-9.
  4. Ueta M, Matsuoka T, Yokoi N, Kinoshita S. Prostaglandin E2 suppresses polyinosine-polycytidylic acid (polyI:C)-stimulated cytokine production via prostaglandin (EP) 2 and 3 in human conjunctival epithelial cells. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95(6): 859-863.
  5. Hatou S, Dogru M, Sato EA, Osama I, Wakamatsu T, Matsumoto Y, Kawakita T, Shimmura S, Negishi K, Tsubota K. The Application of In Vivo Confocal Scanning Laser Microscopy in the Diagnosis and Evaluation of Treatment Responses in Mooren's Ulcer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Aug 24;52(9):6680-9.
  6. Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S. Downregulation of monocyte chemoattractant protein 1 expression by prostaglandin e2 in human ocular surface epithelium. *Arch Ophthalmol*. 130(2):249-251,2012.
  7. Ueta M, Matsuoka T, Sotozono C, Kinoshita S. Prostaglandin E2 Suppresses Poly I: C-Stimulated Cytokine Production Via EP2 and EP3 in Immortalized Human Corneal Epithelial Cells. *Cornea*. 31(11):1294-1298,2012.
  8. Hata M, Nakamura T, Sotozono C, Kumagai K, Kinoshita S, Kurimoto Y. Atypical Continuous Keratitis in a Case of Rheumatoid Arthritis Accompanying Severe Scleritis. *Cornea*. 31(12):1493-6, 2012.
  9. Ueta M, Sotozono C, Yamada K, Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S: Expression of prostaglandin E receptor subtype EP4 in conjunctival epithelium of patients with ocular surface disorders: case-control study. *BMJ Open*. Oct 11; 2(5), 2012.
  10. Shinomiya K, Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Yokoi N, Koizumi N, Kinoshita S. Immunohistochemical analysis of inflammatory limbal conjunctiva adjacent to Mooren's ulcer. *Br J Ophthalmol*. 97(3):362-6, 2013.
  11. 唐下千寿、川口亜佐子、宮崎大、井上幸次、春木智子、佐々木慎一、縄田信彦：タクロリムスが奏効した難治性モ－レン潰瘍の1例。 *臨床眼科* 6(2):155,2013.

## 学会発表

### 国際学会

1. Yamada K, Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Inatomi T, Koizumi N, Kinoshita S: Prostaglandin E receptor subtype Ep4 expression in human conjunctival epithelium and its changes in various ocular surface disorders. 2011 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2011.5.4.
2. Ueta M: Regulation of Ocular Surface Inflammation by Prostaglandin E Receptor Subtype EP3. ESF-JSPS Frontier Science Conference for Young Researchers Cutting Edge Immunology and its Clinical Application (日本欧州先端科学セミナー), Hulshort, Netherlands, 2011.3.5.
3. Ueta M, Yokoi N, Kinoshita S: Prostaglandin E2 suppresses polyI:C-stimulated cytokine production via EP2 and EP3 in human ocular surface epithelial cells. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Istanbul, Turkey, 2011.6.12.
4. Ueta M, Matsuoka T, Yokoi N, Kinoshita S: Prostaglandin E2 suppresses polyi:c-stimulated cytokine production via EP2 and EP3 in human conjunctival epithelial cells. 2011 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and

Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2011.5.3.

### 国内学会

1. 上田真由美, 外園千恵, 稲富勉, 横井則彦, 小泉範子, 木下茂: 特発性周辺部角膜潰瘍の病変部結膜におけるプロスタグランジン E2 受容体 EP3 の発現. 第 65 回日本臨床眼科学会, 東京, 2011.10.8.
2. 篠宮克彦, 上田真由美, 外園千恵, 稲富勉, 横井則彦, 小泉範子, 木下茂: 特発性周辺部角膜潰瘍の病変部結膜組織の免疫組織学的検討. 第 115 回日本眼科学会総会, 東京, 2011.5.13.
3. 外園千恵, 井上幸次, 大橋裕一, 坪田一男, 西田幸二, 上田真由美. 特発性周辺部角膜潰瘍の診断基準. 第 36 回日本角膜学会総会、第 28 回日本角膜移植学会、東京、2012.2.23.
4. 佐々木美帆、外園千恵、中山琴美、上田真由美、稲富勉、海谷忠義、木下茂. 全層角膜移植後に生じた重篤な特発性周辺部角膜潰瘍の 1 例. 第 36 回日本角膜学会総会、第 28 回日本角膜移植学会、東京、2012.2.24.
5. 坂根由梨、大橋裕一 他. 周辺部角膜潰瘍に対する外科的治療成績. 第 65 回日本臨床眼科学会, 東京, 2011.10.7-10.
6. 井上幸次: 細隙灯顕微鏡で角膜疾患を診る. ファイザー眼科若手医師セミナー in 中国, 東京 (中国地方配信) 2011.7.22

7. 井上幸次, 大橋裕一, 木下茂: インストラクション・コース 53「細隙灯顕微鏡の診かた(角結膜疾患をどう診るか)—Part11」第 65 回日本臨床眼科学会, 東京, 2011.10.7-10
8. 井上幸次: 角結膜疾患の治療～メディカル and サージカル～. 第 26 回千葉県眼科手術懇話会, 千葉, 2011.11.12
9. 永瀬大輔、武信二三枝、蝶野郁世、三宅敦子、小松直樹、井上幸次、富長岳史、山崎章: 両眼角膜穿孔を契機に関節リウマチと診断されたリウマチ関連角膜炎の 1 例. 第 36 回日本角膜学会総会・第 28 回日本角膜移植学会, 東京, 2012.2.23-25
10. 多田明日美、高静花、相馬剛至、瀧端睦、大家義則、中尾武史、辻川元一、前田直之、西田幸二: 角膜炎が広範にわたった両眼性 Mooren 潰瘍の重症例. 第 36 回角膜カンファレンス, 東京, 2012.2.23
11. 上田真由美: 眼表面炎症性疾患と自然免疫. 第 48 回日本眼感染症学会・第 45 回日本眼炎症学会合同シンポジウム, 自然免疫と炎症 感染症に関する合同シンポジウム. スリーサム 2011 京都 (第 48 回日本眼感染症学会・第 45 回日本眼炎症学会), 京都, 2011.7.8.
12. 上田真由美, 横井則彦, 木下茂: 眼表面上皮細胞における PGE2 のサイトカイン産生抑制作用. 第 32 回日本炎症・再生医学会, 京都, 2011.6.3.
13. 上田真由美, 松岡俊行, 横井則彦, 木下茂: 結膜上皮細胞における PGE2 のサイトカイン産生抑制作用. 第 115 回日本眼科学会総会, 東京, 2011.5.13.
14. 外園千恵, 井上幸次, 大橋裕一, 西田幸二, 坪田一男, 上田真由美. 特発性周辺部角膜炎の診断基準. 第 118 回京都眼科学会, 京都, 2012.07.01
15. 佐々木美帆、外園千恵、井上幸次、大橋裕一、坪田一男、西田幸二、上田真由美. 特発性周辺部角膜炎の臨床疫学調査 発症背景と臨床所見. 第 37 回日本角膜学会総会、第 29 回日本角膜移植学会、和歌山、2013.2.15.
16. 外園千恵、井上幸次、大橋裕一、西田幸二、坪田一男、上田真由美. 特発性周辺部角膜炎の臨床疫学調査 治療と予後. 第 37 回日本角膜学会総会、第 29 回日本角膜移植学会、和歌山、2013.2.15.
17. 山本雄士、稲富勉、中川紘子、外園千恵、横井則彦、木下茂. フィブリン糊による無縫合角膜パッチ術を施行したリウマチ性角膜炎穿孔の 1 例. 第 37 回日本角膜学会総会、第 29 回日本角膜移植学会、和歌山、2013.2.15.
18. 野崎優子、外園千恵、稲富勉、横井則彦、木下茂. リウマチ性角膜炎穿孔例に関する臨床的検討. 第 37 回日本角膜学会総会、第 29 回日本角膜移植学会、

和歌山、2013.2.16.

19. 唐下千寿、川口亜佐子、宮崎大、井上幸次、春木智子、佐々木慎一、縄田信彦：タクロリムスが奏効した難治性モーレン潰瘍の1例。第66回日本臨床眼科学会、京都、2012.10.25-10/28
20. 吉原 正仁 相馬 剛至 湊端 睦 藤本 久貴 大家 義則、高 静花 辻川 元一 前田 直之 西田 幸二：Mooren潰瘍における角膜形状解析および視機能の評価。角膜カンファレンス2013、白浜、2013.2.15

#### その他の講演

1. 外園千恵：角膜潰瘍の診方とその治療。熊本眼科女性医師による勉強会 ～ワークライフバランスを考える～、熊本、2011.02.05.
2. 外園千恵：周辺部角膜病変の診方と考え方。和歌山眼科診療スキルアップセミナー、和歌山、2011.03.19.
3. 外園千恵：角膜周辺部病変の診断と治療。第8回オキュラーサーフェス研究会、神戸、2011.09.03.
4. 外園千恵：周辺部角膜潰瘍の診方。富山大学眼科臨床カンファレンス、富山、2012.01.14.
5. 外園千恵：角膜上皮ステムセル疲弊症のリスクマネージメント。京都府眼科医会冬季集談会 診療内容向上会 医療安全管理講習会、京都、2012.02.18.
6. 外園千恵。オキュラーサーフェス疾患のリスクマネージメント。日本眼科医

会近畿ブロック夏季講習会、京都、2012.08.26.

7. 外園千恵。角膜上皮ステムセル疲弊症のリスクマネージメント。第55回東京多摩地区眼科集談会、東京、2012.10.13.
8. 外園千恵。第5回めざせ！コルネアの鉄人。角膜上皮ステムセル疲弊症のリスクマネージメント、東京、2013.2.22.

#### 著書・総説

1. 井上幸次：副腎皮質ステロイド薬。「眼科学 第2版（Ⅱ）」（丸尾敏夫・本田孔士・臼井正彦編）1095-1096、文光堂、東京、2011.

#### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

概念 角膜周辺に生ずる進行性角膜潰瘍で膠原病を伴わないもの

主要所見(必須)

1. 急性に発症
2. 輪部に沿って生ずる円弧状潰瘍
  - ① 細胞浸潤を伴う
  - ② 潰瘍は急峻な掘れ込みを伴う
  - ③ 透明帯を伴わない
3. 輪部に並行して潰瘍が進展
4. 毛様充血を伴う

除外

1. 膠原病
2. 兎眼、眼球突出、感染症等に起因する角膜潰瘍
3. カタル性角膜潰瘍(角膜浸潤)

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍・総説

| 著者氏名 | 論文タイトル名    | 書籍全体の編集者名            | 書籍名        | 出版社名 | 出版地 | ページ       | 出版年  |
|------|------------|----------------------|------------|------|-----|-----------|------|
| 井上幸次 | 副腎皮質ステロイド薬 | 丸尾敏夫、本田孔士、<br>臼井正彦 編 | 眼科学 第2版(Ⅱ) | 文光堂  | 東京  | 1095-1096 | 2011 |

雑誌

| 発表者氏名  | 論文タイトル名  | 発表誌名                         | 巻号     | ページ       | 出版年  |
|--|--|------------------------------|--------|-----------|------|
| Nakatsukasa M, Sotozono C,<br>Shimbo K, Ono N, Miyano H,<br>Okano A, Hamuro J, Kinoshita<br>S                          | Amino Acid profiles in human tear fluids analyzed by high-performance liquid chromatography and electrospray ionization tandem mass spectrometry.                          | Am J Ophthalmol              | 151(5) | 799-808   | 2011 |
| Hatou S, Dogru M, Sato EA,<br>Osama I, Wakamatsu T,<br>Matsumoto Y, Kawakita T,<br>Shimmura S, Negishi K, Tsubota<br>K | The Application of In Vivo Confocal Scanning Laser Microscopy in the Diagnosis and Evaluation of Treatment Responses in Mooren's Ulcer.                                    | Invest Ophthalmol<br>Vis Sci | 52(9)  | 6680-6689 | 2011 |
| Ueta M, Sotozono C,<br>Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S   | Prostaglandin E Receptor Subtype EP3 Expression in Human Conjunctival Epithelium and Its Changes in Various Ocular Surface Disorders.                                      | PLoS One                     | 6(9)   | e25209    | 2011 |
| Ueta M, Matsuoka T,<br>Yokoi N, Kinoshita S  | Prostaglandin E2 suppresses polyinosine-polycytidylic acid (polyI:C)-stimulated cytokine production via prostaglandin (EP) 2 and 3 in human conjunctival epithelial cells. | Br J Ophthalmol              | 95(6)  | 859-863   | 2011 |
| Ueta,M, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita<br>S  | Downregulation of monocyte chemoattractant protein 1 expression by prostaglandin e2 in human ocular surface epithelium.  | Arch Ophthalmol              | 130(2) | 249-251   | 2012 |
| Ueta,M, Matsuoka T, Sotozono C,<br>Kinoshita S   | Prostaglandin E2 Suppresses Poly I: C-Stimulated Cytokine Production Via EP2 and EP3 in Immortalized Human Corneal Epithelial Cells.                                       | Cornea                       | 31(11) | 1294-1298 | 2012 |

|   |   |                 |        |           |      |
|---|---|-----------------|--------|-----------|------|
| Hata M, Nakamura T, Sotozono C,<br>Kumagai K, Kinoshita S, Kurimoto Y             | Atypical Continuous Keratitis in a Case<br>of Rheumatoid Arthritis Accompanying<br>Severe Scleritis.  | Cornea          | 31(12) | 1493-1496 | 2012 |
| Ueta M, Sotozono C, Yamada K, Yokoi<br>N, Inatomi T, Kinoshita S                  | Expression of prostaglandin E receptor<br>subtype EP4 in conjunctival epithelium of<br>patients with ocular surface disorders:<br>case-control study. | BMJ Open        | 2(5)   | e001330   | 2012 |
| Shinomiya K, Ueta M, Sotozono C,<br>Inatomi T, Yokoi N, Koizumi N,<br>Kinoshita S | Immunohistochemical analysis of<br>inflammatory limbal conjunctiva adjacent<br>to Mooren's ulcer.   | Br J Ophthalmol | 97(3)  | 362-366   | 2013 |
| 唐下千寿、川口亜佐子、宮崎大、井上<br>幸次、春木智子、佐々木慎一、縄田信<br>彦                                       | タクロリムスが奏効した難治性モー<br>レン潰瘍の1例   | 臨床眼科            | 6(2)   | 155       | 2013 |



### III. 研究成果の刊行物・別刷

アレルギー性結膜炎に対し抗アレルギー点眼薬を用いた初期療法が有用である。花粉飛散予測日の約2週間前、または症状が少しでも現れた時点で抗アレルギー点眼薬の投与を開始することで、花粉飛散ピーク時の症状が軽減される。花粉飛散開始日前から花粉の飛散は始まっていることから、少量の花粉でも反応する感受性の高い患者に対し、あるいは、花粉飛散量が多いと予測される年や地域では、積極的に取り入れたい治療法である。内服薬による眠気やステロイド点眼薬による眼圧上昇などの副作用がない、安全性の高い抗アレルギー点眼薬は初期療法に適した薬剤であると考える。

通年性アレルギー性結膜炎においても第一選択は抗アレルギー点眼薬である。抗アレルギー点眼薬だけでは効果不十分な場合、経過をみながら点眼薬の種類変更やステロイド点眼薬の併用を行う。

#### ●春季カタル、アトピー性角結膜炎

春季カタルやアトピー性角結膜炎においても、I型アレルギー反応の抑制といった点から、抗アレルギー点眼薬が第一選択薬として用いられている。効果不十分な場合は、免疫抑制点眼薬やステロイド点眼薬を併用する。春季カタルやアトピー性角結膜炎では、I型アレルギー反応の遅発相がその病態として考えられているが、抗アレルギー薬の中には、好酸球の遊離の抑制やサブスタンスPの抑制といった、重症型の病態の改善に有効な薬理作用を有するものがある。

#### ●コンタクトレンズ装用者

アレルギー性結膜疾患患者では、症状を有する時期には、コンタクトレンズ装用は中止し、抗アレルギー点眼薬による治療を行うことが原則である。症状が改善すれば、また、コンタクトレンズ装用を開始することはできるが、その場合、レンズは1日使い捨てレンズを選択する。原則としては、コンタクトレンズ装用前後で抗アレルギー点眼薬を点眼し、コンタクトレンズ装用時には、防腐剤無添加人工涙液をレンズ上から点眼する。コンタクトレンズ上からの抗アレルギー点眼薬の使用については、点眼薬に含有される防腐剤の吸着、コンタクトレンズの素材と抗アレルギー点眼薬のpHが問題となる。イオン性のソフトコンタクトレンズでは酸性の抗アレルギー点眼薬により含水率が低下し、コンタクトレンズのフィットティンクにも影響を及ぼす可能性が考えられている。

(高村悦子)

N-C-1

## 5) 副腎皮質ステロイド薬

### ① 作用機序

少量ステロイド投与による作用機序は近年、ほぼ明らかになってきた。ステロイド分子は脂溶性であり、細胞膜を自由に通過する。通過したステロイド分子は細胞質に存在するステロイドレセプターと2量体を形成して活性化し、細胞核内に運ばれる。そこで2量体は標的遺伝子近傍の特異塩基配列に結合し、標的遺伝子の転写活性を調節し、最終的に炎症にかかわる種々の蛋白質量を増減させて抗炎症作用を示す(図IV-C-4)。しかし、ステロイド受容体は全身の細胞内に存在するため、こうした機序は免疫細胞特異的ではなく、抗炎症作用以外の糖質コルチコイド作用(これが副作用として出現してくる)も促進する。

### ② 投与方法の選択

#### a. 全身投与

眼科でのステロイド全身投与は多岐にわたる炎症性疾患に用いられる。原田病、交感性眼炎、視神経炎ではメチルプレドニゾロン1,000mg(生理的コルチゾール1日量の250倍の力価)3日間点滴後、内服薬に切り替えて数か月かけて減量するパルス療法(図IV-C-5)(I-I, p309参照)やメチルプレドニゾロンを200mg(同50倍)点滴から段階的に減量し、その後、内服に切り替える大量療法が選択される。

術後の強い炎症、角膜移植後、Behçet病の発作期、サルコイドーシスの視力低下が顕著な場合、重症の強膜炎などでは、プレドニゾロン内服を開始し数か月かけて減量していく少量投与・漸減療法が選択される。

#### b. 局所投与

軟膏、点眼薬の投与、そして注射用剤の局所注射(結膜下、Tenon嚢下、球後)が広範な疾患に用いられる。投与するステロイドの種類、投与頻度、他薬との組み合わせは疾患、病状によりさまざまであり、疾患別各論を参照していただきたい。

### ③ 投与量

すべての合成ステロイド薬は、1錠中にコルチゾール20mg(生理的コルチゾール1日量)に相当する糖質コルチコイド作用を有するように作られている。抗炎症作用は4~6錠、免疫抑制作用は

## C. 薬剤処方

8錠以上で示すとされている。少量投与・漸減療法の開始時、ステロイド投与量はこれを基本に設定するのが好ましい。

## ④ 投与期間と組み合わせ

点眼治療では効果判定は多くの疾患では2週間と考えてよく、病態が改善しないときは、さらなる強力な抗炎症作用を期待して結膜下注射やTenon嚢下注射、または全身投与を行う。症状が消失したときは、直ちに、薬効の弱いステロイド(ベタメタゾン使用例なら、フルオロメトロン)に変更し離脱に入る。ぶどう膜炎の場合、リバウンド現象に特に注意が必要で、点眼治療にベタメタゾン、デキサメタゾンを使用し、離脱に際しても、点眼回数や濃度を漸次下げながら注意深く行う。

(井上幸次)

IV-C-1

## 6) 非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)

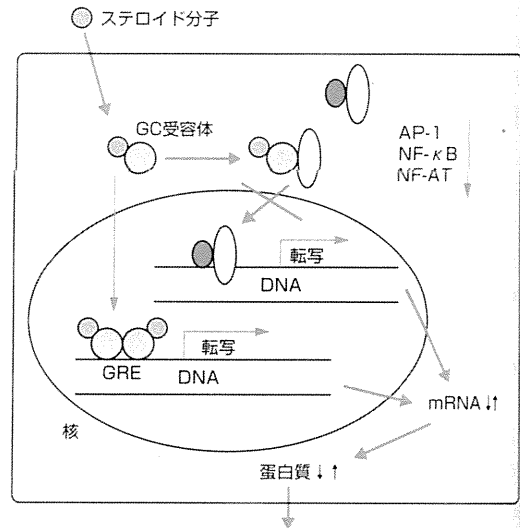
## ① 作用機序

局所に侵襲が加わると、細胞は細胞膜のリン脂質からホスホリパーゼA<sub>2</sub>を介してアラキドン酸を遊離する。このアラキドン酸にシクロオキシゲナーゼ(COX)が作用するとプロスタグランジン(PG)が産生される(図IV-C-6)。PGは細胞外でケミカルメディエーターとして非特異的炎症に加担し、眼組織では縮瞳、血管拡張、眼血液関門の障害(黄斑浮腫、前房内蛋白濃度上昇)、眼圧上昇などに関与している。

非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)は一連の炎症反応中のCOXを阻害しPG合成を抑制する。COXにはアイソザイムが存在し、COX-1は胃粘膜、血小板などを含め多くの細胞に発現し、COX-2は炎症関連細胞を主体に発現するが、現在使われているNSAIDにはCOX-2を特異的に阻害するものはない。そのためCOX-1も同時に阻害することとなり、胃障害などの副作用を引き起こす。

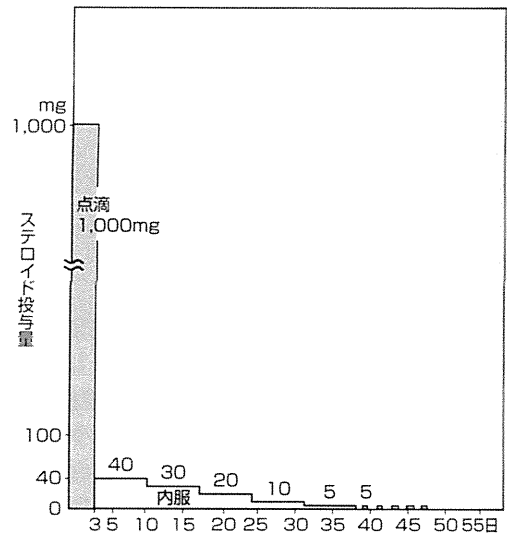
この副作用を防止すべく、drug delivery system(DDS)が進歩し、胃腸では不活性型で、肝臓で代謝されて活性型となり薬効を示すプロドラッグが開発され、使用頻度が高い。点眼薬自体も炎症局所(眼表面)の薬剤濃度を高濃度にするという意味で、一種のDDSのような効果がある。

図IV-C-4 ステロイド薬の抗炎症効果の分子機構



(小竹 聡: 眼科診療プラクティス56, p80)

図IV-C-5 Vogt-小柳-原田病のステロイドバルス療法



(新藤裕美子: 眼科診療プラクティス8, p183)

## ② 投与方法の選択

## a. 全身投与

NSAIDの全身投与は眼科領域では主に手術後の疼痛や炎症の軽減に多用される。

投与方法として、経口薬、注射薬、座薬がある。座薬は、直腸から吸収された薬物が直接大静脈に入るため、肝臓で代謝される割合が少なく、した

# Amino Acid Profiles in Human Tear Fluids Analyzed by High-Performance Liquid Chromatography and Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry

MINA NAKATSUKASA, CHIE SOTOZONO, KAZUTAKA SHIMBO, NOBUKAZU ONO, HIROSHI MIYANO, AKIRA OKANO, JUNJI HAMURO, AND SHIGERU KINOSHITA

- **PURPOSE:** To identify the 23 amino acid profiles in human tear fluids, and to evaluate whether the ocular disease conditions reflect the amino acid profiles.
- **DESIGN:** Laboratory investigation.
- **METHODS:** We evaluated the concentrations and relative composition of 23 amino acids in tear fluids obtained from 31 healthy volunteers using reversed-phase high-performance liquid chromatography and electrospray ionization tandem mass spectrometry, and compared them with those in plasma and aqueous humor. We also evaluated the tear-fluid amino acid profiles from 33 affected subjects.
- **RESULTS:** The amino acid profiles of the basal tear and reflex tear were found to be similar, and 4 distinct groups of healthy volunteers (male, female, young, and elderly) showed similar profiles. Absolute concentrations of taurine (Tau) and L-glutamine were significantly dominant in these tear fluids. The relative compositions of Tau, L-glutamic acid, L-arginine (Arg), and citrulline in the tear fluid were significantly higher than those in the plasma and aqueous humor. Analysis of the hierarchical clustering of the amino acid profiles clearly distinguished severe ocular surface diseases from non-ocular surface diseases. The relative compositions of Tau, L-methionine, and Arg decreased in severe ocular surface disease subjects compared with non-ocular surface disease subjects.
- **CONCLUSIONS:** Tear-fluid amino acid profiles differ from those in plasma and aqueous humor. Steady-state tear-fluid amino acid profiles might reflect ocular-surface homeostasis and the observed changes of amino acids might have a close relation with the disease conditions on the ocular surface. (Am J Ophthalmol 2011;151:799–808. © 2011 by Elsevier Inc. All rights reserved.)

Accepted for publication Nov 1, 2010.

From the Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan (M.N., C.S., J.H., S.H.); the Life Science Research Laboratories, AJINOMOTO Co, Inc, Kawasaki, Japan (K.S., H.M.); and the Pharmaceutical Research Laboratories, AJINOMOTO Co, Inc, Kawasaki, Japan (N.O., A.O.).

Inquiries to Shigeru Kinoshita, Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465 Kajii-cho, Hirokoji-agaru, Kawaramachi-dori, Kamigyo-ku, Kyoto 602-0841, Japan; e-mail: shigeruk@koto.kpu-m.ac.jp

**M**ETABOLISM CAN BE VIEWED AS A NETWORK that can adapt to various nutritional conditions and that may become disturbed during disease and physiologic insults. Specific variations in amino acid profiles in blood have been reported in the context of liver failure,<sup>1</sup> renal failure,<sup>2</sup> cancer,<sup>3</sup> diabetes,<sup>4</sup> and so on. Conventionally, amino acid has long been considered a source of protein synthesis in the nutritional term, and the existence of a free amino acid supply to the tissues plays a pivotal role in maintaining organ and body protein homeostasis.<sup>5</sup> However, besides their role as substrates for protein synthesis, amino acids have multiple and critical functions, not only in maintaining baseline steady-state homeostasis, but also in the pathophysiology of diverse human disorders. It is now widely accepted that changes in amino acid availability have profound effects on many aspects of cellular functions, including the regulation of cell signaling, gene expression, and the transport of amino acids themselves.<sup>6–8</sup> For example, the pathophysiologic relevance of L-glutamine (Gln, GluNH<sub>2</sub>), L-arginine (Arg), and L-leucine (Leu) have been implicated in severely traumatized patients,<sup>9</sup> in the inflammatory response,<sup>10</sup> and in activating the mammalian target of rapamycin (mTOR).<sup>11,12</sup>

Tear fluids provide oxygen and other nutrients, as well as chemical mediators including antimicrobial and immunologic mediators. Considering the relevance of amino acids and glucose in the homeostatic metabolism of tissues, the profound understanding of the function of amino acid in tear fluids is as crucial as that of chemical mediators. Previously, a few reports have presented contradicting results on the amount of a limited number of amino acids in human tears.<sup>13,14</sup> The existence of a significantly higher concentration of L-valine (Val), L-isoleucine (Ile), and L-histidine (His) has been reported, and with the exception of L-aspartate (Asp), L-glutamic acid (Glu), and taurine (Tau), the quantities found in tears were at a comparable level with those found in plasma.<sup>13,14</sup>

Today, amino acid profiles for biological specimens are commonly analyzed by ion-exchange chromatography, a method in which amino acids and related compounds can be measured.<sup>12,15</sup> Recently, a new method for rapidly analyzing amino acids was developed that involves derivatization with a novel reagent, followed by reversed-phase