

学位論文の要旨

Cytokine profiles of tear fluid from patients with pediatric lacrimal
duct obstruction

(小児涙道閉塞症患者における涙液中サイトカインの分析)

<http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2599019>

Nozomi Matsumura

松村 望

Ophthalmology

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 視覚再生外科学

(Doctoral Supervisor : Kazuaki Kadonosono, Professor)

(指導教官 : 門之園 一明 教授)

学位論文の要旨

Cytokine profiles of tear fluid from patients with pediatric lacrimal duct obstruction

(小児涙道閉塞症患者における涙液中サイトカインの分析)

1. 序論

涙液は涙腺から分泌され、眼表面を潤し、涙道を通して鼻腔へと排出される。涙道には主に、涙の排水システムと眼関連粘膜免疫による免疫防御システムの2つの役割があると考えられている。涙道が閉塞すると、涙の排水が不良となり、流涙症を発症する。さらに、細菌感染による涙嚢炎、流涙に伴う眼瞼炎、結膜炎などを合併したりする。

乳幼児において、流涙症および涙道閉塞症は頻度の高い病態である。乳幼児の涙道閉塞の診断は、問診に加え、涙管通水検査や色素残留試験などにより診断されるが、いずれも評価が曖昧であり、重症度などを定量的に評価する方法が求められていた。

本研究は、乳幼児の片側性涙道閉塞症の患者の涙液中のサイトカイン濃度を健常眼と涙道閉塞眼の両眼からそれぞれ採取して分析し、その差を比較することで、乳幼児の涙道閉塞症患者の涙液中にどのようなサイトカインが含まれるかを検討し、涙道閉塞の診断や評価に役立つバイオマーカーの候補を探すと同時に、乳幼児の涙道閉塞症における免疫学的な特徴を検討した。

2. 方法

本研究は、2015年7月からの1年間に、神奈川県立こども医療センター眼科において、片側性涙道閉塞に対して催眠鎮静下または全身麻酔下でプロービングによる外科的治療を受けた15名の小児患者(平均月齢 26.9 ± 28.7 か月)を対象とした。

涙液は、シルマー試験紙(濾紙)を用いて両眼同時に採取した。術後は、涙液採取に協力が可能であった7例から涙液を採取した。採取した涙液は -80°C で冷凍保存し、解析の当日に濾紙から涙液を溶出し、抽出した。また、微量の検体から同時に多数のサイトカインを測定するために、フローサイトメーターを用いたマルチプルビーズアッセイ法にて7種類のサイトカイン(インターロイキン(以下IL)-2,-4,-6,-10, 腫瘍壊死因子(以下TNF), インターフェロン(以下IFN)- γ , IL-17A)を同時に分析した。

測定後は、涙液中サイトカイン濃度の涙道閉塞眼と健常眼との比較を行った。涙液中IL-6が小児における涙道閉塞眼の診断に有用であるかどうかを検討するために、Receiver operating characteristic curves (ROC 曲線)を用いて、area under the curve (AUC)を計算した。最適カットオフ値を(感度 + 特異度 - 100%)が最大となる値で設定し、感度と特異度を計算した。また、涙道閉塞眼に関して、術前と術後の涙液中IL-6濃度を比較した。

3. 結果

15例の両眼から同時に採取された7種類の涙液中サイトカイン濃度を比較した。涙道閉塞眼の涙液中サイトカイン濃度は、IL-6のみ健常眼より有意に高かった ($P < 0.001$)。

涙液中IL-6濃度の涙道閉塞症に対する診断的有用性を調べるため、ROC曲線の解析を行った結果、ROC曲線下面積 (AUC) が0.99 (95%信頼域 0.968–1) と高かった。カットオフ値を129.88 pg/mLとしたとき、感度は92.9%、特異度は100.0%であった。

術前に涙液が測定できた15例のうち7例で、術後1か月の段階で涙液が採取できた。全例プロービングによる治療が成功し、治癒した。術後眼において、術前より涙液中IL-6濃度は有意に低下した ($P = 0.016$)。

4. 考察

本研究における涙道閉塞症の小児における涙液中サイトカイン分析の結果、IL-6が涙道閉塞眼において有意に高く、手術成功後においては有意に減少することが確認された。また、ROC曲線を用いた検討ではAUC、感度、特異度のいずれも高かった。これらの結果から、涙液中IL-6濃度は小児涙道閉塞症のバイオマーカーになり得ると考えられた。このことは、これまで困難であった小児涙道閉塞症の病態を数値化し、定量的に評価できる可能性を示唆している。小児の涙道閉塞は、先天鼻涙管閉塞が最も多く、自然治癒率が高いことが知られている。しかし、一部において自然治癒せずに重症化する症例や、他の原因による涙道閉塞が小児にもみられ、早期に外科的治療を必要とする症例を見極め、その病態を知るうえで、炎症性サイトカインであるIL-6の濃度の測定は、有用である可能性がある。

小児の涙液中サイトカイン分析は、調べ得た限りでは初の報告である。過去の成人の涙道閉塞における報告では、IL-2、-6、-10が涙道閉塞眼で有意に上昇し、特にIL-10が成人の涙道閉塞においてはバイオマーカーとなり得る可能性が指摘されている。本報告においては、IL-6のみが有意に上昇しており、成人の報告と異なった結果となっていた。成人の涙道閉塞症の大半とされる原発性後天性涙道閉塞の原因は、涙道における慢性の持続的な炎症が主な病態であると考えられている。一方で、小児の涙道閉塞症の大半は先天鼻涙管閉塞であり、鼻涙管下端に膜状の閉鎖がある解剖学的異常が原因と考えられており、涙道や眼表面の炎症は、続発する涙嚢炎や眼瞼炎などによると考えられる。このような病態の違いが涙液中サイトカインの違いの一因と考えられた。また、成人と小児の眼関連粘膜免疫システム (ocular mucosal immune system: 以下 OMIS) の成熟度や機能の違いも、涙液中サイトカイン組成の違いの一因と考えられた。本研究ではIL-6の由来を特定はできていない。しかし、炎症性サイトカインであるIL-6がOMISに由来している可能性が考えられた。OMISは新生児期にはみられず、乳幼児期の早期に獲得されると考えられているが、ヒトにおける獲得と成熟の過程はほとんど知られていない。小児期に接触する抗原刺激が引き金となって抗原特異的B細胞応答を引き起こすと考えられていること、IL-6がCD4陽性T細胞の分化を促すとされていることなどから、涙道閉塞症の小児における涙液中IL-6の上昇は、乳幼児のOMISの形成と成熟の過程において、重要な役割を果たしている可能性が考えられる。このように、眼関連粘膜免疫システムの獲

得や成熟の過程を知る上で、小児の涙液中サイトカイン分析が有用である可能性が考えられた。本研究により涙液中 IL-6 濃度は小児の涙道閉塞における有用なバイオマーカーとなり得ることが示唆された。また、このことは、乳幼児の涙道閉塞における免疫学的特徴を表すものと考えられた。

引用文献

Chentoufi AA, Dasgupta G, Nesburn AB, et al (2010) Nasolacrimal duct closure modulates ocular mucosal and systemic CD4+ T-cell responses induced following topical ocular or intranasal immunization. *Clin Vaccine Immunol* 17, 342–353.

Lee JK, Kim TH. (2014) Changes in cytokines in tears after endoscopic endonasal dacryocystorhinostomy for primary acquired nasolacrimal duct obstruction. *Eye*, 28, 600–607.

Nagatake T, Fukuyama S, Kim DY, et al (2009) Id2-, RORgammat, and LTbetaR-independent initiation of lymphoid organogenesis in ocular immunity. *J Exp Med* 206, 2351–2364.

論文目録

I 主論文

Cytokine profiles of tear fluid from patients with pediatric lacrimal duct obstruction

Nozomi Matsumura, Satoshi Goto, Eiichi Uchio, MD, Kyoko Nakajima, Takeshi Fujita,
Kazuaki Kadonosono: Investigative Ophthalmology & Visual Science. Vol58, Page, 252-256, 2017.

II 副論文

なし

III 参考論文

- 1 High-resolution dacryoendoscopy for observation for pediatric lacrimal duct obstruction.
Nozomi Matsumura, Satoshi Goto, Shin Yamane, Takeshi Fujita, Maiko Inoue, Mikio Inamura,
Kazuaki Kadonosono:
American Journal of Ophthalmology Case Reports. Vol1, Page, 23-25, 2016.
- 2 涙道内視鏡手術の基本と応用 涙道内視鏡手術の応用—小児への応用.
松村望：
眼科手術 第30巻 第1(号) 68頁～72頁 2017年
- 3 小児涙道疾患の外科的治療.
松村望：
あたらしい眼科 第32巻 第12(号) 1635頁～1642頁 2015年
- 4 小児涙道疾患における鼻性鼻涙管狭窄の特徴.
松村望, 後藤聡, 藤田剛史, 平田菜穂子, 大野智子：
あたらしい眼科, 第31巻 第7(号) 1033頁～1036頁 2014年
- 5 流涙症Q&A 基礎編 涙道の発生について教えてください.
松村望：
あたらしい眼科, 第30巻 臨時増刊号 10頁～12頁 2013年
- 6 流涙症Q&A 臨床編【涙道の先天異常】小児の流涙症を診るときに鑑別すべき疾患について
教えてください.
松村望：

あたらしい眼科, 第30巻 臨時増刊号 63頁～65頁 2013年

- 7 先天性鼻涙管閉塞症に対する色素残留試験の感度.

松村望, 後藤聡, 石戸岳仁, 平田菜穂子, 藤田剛史:

臨床眼科 第67巻 第5(号) 669頁～672頁 2013年

- 8 先天性鼻涙管閉塞症に対するブジー治療法の検討.

松村望, 石戸岳仁, 平田菜穂子, 伊藤竜太, 伊藤大藏, 井上康:

臨床眼科 第66巻 第4(号) 463頁～466頁 2012年