

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22791690

研究課題名(和文)重症ドライアイの眼表面の評価

研究課題名(英文)The evaluation of the ocular surface for the severe dry eye

研究代表者

西條 裕美子(Saijo, Yumiko)

慶應義塾大学・医学部・研究員

研究者番号：80407105

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：重症ドライアイの原因疾患の1つである造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病によるドライアイ患者のマイボーム腺を非接触型マイボグラフィ・confocal microscopy・フルオレセイン・ローズベンガルによる染色検査等を用いて評価し、慢性移植片対宿主病によるドライアイ患者のマイボーム腺の所見の特徴を初めて報告した。

研究成果の概要(英文)：Chronic graft-versus-host(cGVHD) disease is one of the cause of the severe dry eye . We evaluated the morphological changes of the meibomian glands(MGs) using non-contact infrared meibography, confocal microscopy and fluorescein/Rose-bengal staining in dry eye patients with cGVHD.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：ドライアイ マイボーム腺

## 1. 研究開始当初の背景

眼不快症状により患者の QOL を著しく損なうマイボーム腺機能不全の病態解析は注目されており、国内外で定義、分類、病態、診断、治療の方向性について活発に討論され、その大要がまとまりつつある。国外では本学 坪田一男先生らが中心となり世界診断基準の作成が進行中であり、国内では東京大学の天野史郎先生が中心となった研究会で議論が進行中である。この中で、特に重症ドライアイに伴うマイボーム腺機能不全に関しては、マイボーム腺そのものを容易に可視化することができないことと、定量化による解析が難しいことから未解決の分野であり新しい診断技術、解析方法を用いての病像の把握、病態解析、治療指針の決定が社会的にも医学的にも急務である。

研究代表者は、これまで涙液油層をターゲットにして研究をすすめてきた。重症ドライアイの原因疾患の1つである造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病 (Graft-Versus-Host-Disease: 以下慢性 GVHD) によるドライアイの涙液油層について DR-1 (涙液油層解析装置) を用い、慢性 GVHD のドライアイの涙液油層の観察を行った。慢性 GVHD によるドライアイは同種造血幹細胞移植後約 50% に認められ、マイボーム腺機能不全を合併することが多い。造血幹細胞移植後に慢性 GVHD を発症した症例は DR-1 の grade が有意に高いこと、また慢性 GVHD のなかで結膜線維化を認めた症例は DR-1 の grade が有意に高いことを明らかにした。さらに DR-1 の grade と 2007 年の Tear Film Ocular Surface による Dry Eye Severity Level の相関を示した。これらの結果により、DR-1 grading score が全身の慢性 GVHD の予後を予測する手段となる可能性について報告した。(Ban Y, et al. Eye. 2009)

そこで研究代表者は、重症ドライアイに対し、涙液油層・マイボーム腺を観察し、各重症ドライアイ疾患における涙液油層とマイボーム腺について詳細な検討をし、複雑なドライアイの病態を多角的に評価し、病態に基づいた治療の開発、失明の回避に貢献するために本研究を推進することを着想するに至った。

## 2. 研究の目的

- (1) 重症ドライアイ (慢性 GVHD、シェーグレン症候群、Stevens-Johnson 症候群、眼類天疱瘡) の眼表面について特にマイボーム腺にターゲットを絞り評価し重症ドライアイとの関連を解析する。
- (2) 重症ドライアイを伴うマイボーム腺機能不全に対する局所免疫抑制剤の治療効果を検討し治療指針を確立する。

## 3. 研究の方法

- (1) 慢性 GVHD、シェーグレン症候群、Stevens-Johnson 症候群、眼類天疱瘡のマイボーム腺および眼表面状態と涙液動態の臨床データの集積と重症度の評価をする。
- (2) DR-1・非接触型マイボグラフィ・confocal microscopy・インプレッションサイトロジー・ブラッシュサイトロジーを用いて重症ドライアイにおける涙液油層、マイボーム腺の構造、マイボーム腺周囲への炎症性細胞の浸潤の状態、マイボーム腺開口部に隣接する睑結膜上皮の炎症や角化状態を評価する。
- (3) 重症ドライアイに対する局所免疫抑制剤治療前後で涙液油層 マイボーム腺の詳細な構造、周囲への炎症性細胞浸潤とあわせ眼表面および涙液動態をコントロールと比較して評価し治療指針を確立する。

## 4. 研究成果

マイボーム腺は、定量化が困難とされてきたが、眼疾患のない被検者に非接触型マイボグラフィを用いてマイボーム腺を観察し、画

像解析ソフト (imageJ) を用い、マイボーム腺を長さと腺房の密度という新しい指標を用いて定量的に解析し、論文にまとめた。

(Ban Y, et al. Ocular Surf. 2013)。また、重症ドライアイの原因疾患の1つである造血幹細胞移植後の慢性 GVHD によるドライアイのマイボーム腺について非接触型マイボグラフィ・confocal microscopy を用い、慢性 GVHD によるドライアイ患者のマイボーム腺の所見の特徴を初めて報告した (Ban Y, et al. Mol Vis. 2011)。

また、慢性 GVHD によるマイボーム腺機能不全患者に対する免疫抑制剤 (タクロリムス点眼) の有効性を検証するため、慶應大学の倫理委員会を承認を得ており、UMIN 登録 (UMIN ID 000011479) もすでに完了している。今後は、ヒト慢性 GVHD によるマイボーム腺機能不全のマイボーム腺を観察し、またマウス GVHD モデルから眼瞼の病理組織像を詳細に検討をし、慢性 GVHD によるマイボーム腺の病態を臨床と基礎研究から多角的に評価を行い、病態に基づいた治療の開発をする予定である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 4 件)

1、Ban Y, Shimazaki-Den S, Tsubota K, Shimazaki J. Morphological evaluation of meibomian glands using noncontact infrared meibography. Ocular Surf. 2013; 11: 47-53. (査読あり)

2、Yaguchi S, Ogawa Y, Kamoi M, Uchino M, Tatematsu Y, Ban Y, Ohba E, Okamoto S, Goto E, Tsubota K. Surgical management of lacrimal punctal cauterization in chronic GVHD-related dry eye with recurrent punctal plug extrusion. Bone Marrow Transplant. 2012; 47: 1465-1469. (査読あり)

3、Ban Y, Ogawa Y, Ibrahim OM, Tatematsu Y, Kamoi M, Uchino M, Yaguchi S, Dogru M, Tsubota K. Morphologic evaluation of

meibomian glands in chronic graft-versus-host disease using in vivo laser confocal microscopy. Mol Vis. 2011; 17: 2533-2543. (査読あり)

4、Ban Y, Ideta S, Dogru M, Ogawa Y, Goto E, Shimazaki J. Surgical Management of Severe Canalculitis Due to Intracanalicular Plug Migration Using Fish-Hook-Type Retractors: A Report of Two Patients. Jpn J Ophthalmol. 2011; 55: 68-70. (査読あり)

〔学会発表〕(計 7 件)

1、番裕美子、小川葉子、オサマイブラヒム、立松由佳子、鴨居瑞加、内野美樹、谷口紗織、村戸ドール、坪田一男、生体共焦点顕微鏡による眼慢性 GVHD 症例のマイボーム腺の観察、第 7 回箱根ドライアイクラブ、2013 年 5 月 31 日、小田原

2、番裕美子、小川葉子、谷口紗織、内野美樹、鴨居瑞加、角田和之、坪井洋人、住田孝之、竹内勤、坪田一男、3つの診断基準によるシェーグレン症候群の眼科的立場からの比較検討、角膜カンファランス 2012、2012 年 2 月 23 日、東京

3、番裕美子、小川葉子、イブラヒムオサマ、立松由佳子、鴨居瑞加、内野美樹、谷口紗織、村戸ドール、坪田一男、生体共焦点顕微鏡による眼慢性 GVHD 症例のマイボーム腺の観察、角膜カンファランス 2011、2011 年 2 月 17 日、品川プリンスホテル・東京

4、Ban Y, Ogawa Y, Ibrahim OM, Tatematsu Y, Dogru M, Tsubota K. Characterization of meibomian gland in patients with chronic graft-versus-host disease related dry eye using in vivo laser confocal microscopy. The 2<sup>nd</sup> Asia Cornea Society Biennial Scientific Meeting. 2010/12/3. Kyoto, Japan.

5、Yaguchi S, Ogawa Y, Kamoi M, Uchino M, Tatematsu Y, Ban Y, Ohba E, Goto E, Tsubota K. Lacrimal punctal cauterization in the management of ocular graft-versus-host disease. The 2<sup>nd</sup> Asia Cornea Society Biennial Scientific Meeting. 2010/12/3. Kyoto, Japan.

6、Ban Y, Ogawa Y, Ibrahim OM, Tatematsu Y, Dogru M, Tsubota K. Morphologic evaluation of meibomian gland in chronic graft-versus-host disease. 6<sup>th</sup> International Conference on the Tear Film & Ocular Surface: Basic Science and

Clinical relevance. 2010/9/22. Florence, Italy.

7、Ban Y, Den S, Shimazaki J, Tsubota K. Morphologic Evaluation of Meibomian Glands Using Noncontact Infrared Meibography. World Cornea Congress . 2010/4/7. Boston, USA.

〔図書〕(計 1 件)

1、番裕美子. メディカルレビュー社  
基本手技シリーズ シルマーテスト  
Frontiers in Dry Eye 2011; 6; 35-37.

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

西條 裕美子 (Yumiko Saijo)  
慶應義塾大学・医学部・共同研究員  
研究者番号：80407105

(2)研究分担者 なし  
( )

研究者番号：

(3)連携研究者 なし  
( )

研究者番号：

### (4)研究協力者

小川 葉子 (Yoko Ogawa)  
慶應義塾大学・医学部・特任准教授  
研究者番号：30160774